

Aus der Abteilung Allgemeinmedizin  
Leiter: Univ.-Prof. Dr. Jean-François Chenot, MPH  
des Instituts für Community Medicine  
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Effektivität und Sicherheit von AMC / DCBA Lutschtabletten bei Halsschmerz:  
Ein systematisches Review und Metaanalyse**

Inaugural – Dissertation  
Zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)  
der  
Universitätsmedizin  
der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald  
2018

vorgelegt von:  
Anke Voß  
geb. am: 25.05.1982  
in: Lauchhammer

Dekan:	Prof. Dr. M.P. Baur
1. Gutachter:	Prof. Dr. J.-F. Chenot
2. Gutachter:	Prof. Dr. I. Gagyor
Ort, Raum:	Universitätsklinikum Greifswald, Klinik für Hals-Nasen- Ohrenheilkunde, Seminarraum P0.64
Tag der Disputation:	19.12.2018

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Epidemiologie .....	1
1.2. Ursachen und natürlicher Verlauf .....	1
1.3. Diagnose .....	2
1.4. Therapie .....	3
1.4.1. Lokalanästhetika .....	3
1.4.2. Antiseptika .....	4
1.4.3. Topische Antibiotika .....	4
1.4.4. Phytotherapeutika.....	5
1.4.5. Systemische Behandlung .....	5
1.5. Bewertung.....	5
2. Ziel der Arbeit und Fragestellung .....	7
3. Methoden .....	8
3.1. Datenrecherche.....	8
3.2. Studienauswahl .....	8
3.3. Datenextraktion und Analyse.....	9
4. Ergebnisse.....	12
4.1. Suchergebnisse und Studienauswahl.....	12
4.2. Studieneigenschaften und Bewertung .....	12
4.3. Metaanalyse .....	13
4.3.1. Primärer Endpunkt – Stärke der Halsschmerzen .....	13
4.3.2. Sekundäre Endpunkte.....	14
4.3.3. Nebenwirkungen .....	16
5. Diskussion.....	17
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	17
5.2. Bedeutung der Ergebnisse und Vergleich mit anderen topischen Behandlungsmaßnahmen .....	17
6. Stärken und Schwächen der Arbeit .....	20
6.1. Schwächen der Studien.....	20
6.2. Einschränkungen des Reviews.....	21
7. Schlussfolgerung .....	21
8. Zusammenfassung.....	23
9. Vorstellung der Ergebnisse .....	24
10. Erklärung zum Eigenanteil der Veröffentlichung .....	25
11. Literatur .....	26
12. Anhänge zur Arbeit .....	30
12.1. PRISMA –Checkliste .....	30
12.2. CONSORT- Checkliste .....	32
12.3. GRADE.....	34
12.4. Wissenschaftliche Arbeit .....	35
12.5. Eidesstattliche Erklärung .....	47
12.6. Danksagung.....	48

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie

Halsschmerzen gehören zu den häufigsten Beratungsanlässen in der Hausarztpraxis. Die meisten Erwachsenen werden zwei- bis dreimal pro Jahr von Halsschmerzen geplagt. Auch bei Kindern und Jugendlichen kommen Halsschmerzen oft vor: Die Durchschnittswerte für Kleinkinder liegen bei sechs- bis achtmal pro Jahr und für Neunjährige bei drei- bis viermal pro Jahr [69]. In einem Survey in Schottland hatten 30% der Bevölkerung über 14 Jahren innerhalb des letzten Jahres mindestens eine Episode starker Halsschmerzen [74], in einer australischen Kohortenstudie bei Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren war jedes dritte Kind betroffen [42].

## 1.2. Ursachen und natürlicher Verlauf

In den meisten Fällen resultieren Halsschmerzen aus akuten Infektionen im Bereich der oberen Atemwege. In 50 bis 80% der Fälle sind diese viral bedingt [43]. Hiervon wird etwa die Hälfte durch Rhino- und Coronaviren ausgelöst. Die bakterielle Genese der Pharyngitis umfasst etwa 15 bis 30%, wobei zwischen den Häufigkeiten bei Kindern und Erwachsenen unterschieden wird. Das Vorkommen der  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A (GAS) wird auf 15 bis 30% der Pharyngitiden bei Kindern und 5 bis 10% bei Erwachsenen geschätzt [44]. Eine Übersicht weiterer Ursachen ist in **Tabelle 1** zu finden.

*Tabelle 1 Häufige Ursachen für Halsschmerzen*

Ursache	Beispiel
Virale Infektion	Rhino- und Coronaviren
	Eppstein- Barr-Virus (Mononukleose)
	Herpes simplex Virus
	Influenzavirus
Bakterielle Infektion	Beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A (GAS)
	Beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppen C und G
	Neisseria gonorrhoe
	Treponema pallidum
Mykosen	Candida albicans
postoperativ	nach Intubation
Außenreize	Rauch, Staub, Chemikalien
Allergien	
Fremdkörper	

Halsschmerzen dauern im Mittel 3 bis 5 Tage. Nach einer Woche sind 80 bis 90% der Patienten beschwerdefrei [45]. Nur eine Minderheit sucht einen Arzt auf [70].

Komplikationen bei akuten Halsschmerzen sind selten. Mit einer Inzidenz von 1% bei nicht-antibiotisch behandelten Patienten ist der Peritonsillarabszess die häufigste eitrige Komplikation. Das akute rheumatische Fieber (Inzidenz 0,3%) und die akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (Inzidenz 0,03 bis 4,44%) stellen die häufigsten nicht-eitrigen Komplikationen dar. Insgesamt ist ein Rückgang der Inzidenzen der Komplikationen zu verzeichnen. Als Ursachen hierfür werden eine Verbesserung sozioökonomischer Strukturen und eine Abnahme der Prävalenz der Erregerstämme (z.B. rheumatogene GAS-Stämme) angenommen [71]. Auch deshalb sprechen sich viele Industrienationen gegen eine präventive Gabe von Antibiotika aus [1-3].

### 1.3. Diagnose

In der hausärztlichen Praxis werden Anamnese, klinische Untersuchung und ggf. Labordiagnostik zum Erkennen des Schweregrades der Erkrankung eingesetzt. Ein weiteres Mittel um die Vorhersagekraft auf die Wahrscheinlichkeit einer GAS- Pharyngitis zu ermitteln sind Scoring-Systeme. Der sog. Centor-Score basiert auf 4 gleichwertigen Parametern. Der McIsaac-Score ist ein um das Alter des Patienten modifizierter Centor-Score, der somit auch bei Kindern angewendet werden kann [67,68]. Hohe Werte machen eine GAS- Pharyngitis wahrscheinlicher, niedrige Werte schließen diese mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

**Tabelle 2: Centor- Score und McIsaac- Score. Prädiktoren für das Vorliegen einer GAS- Pharyngitis [67,68].**

Centor Score		
Prädiktoren einer (GAS)-Pharyngitis bei Pat. >15J. (GAS-Prävalenz von 17%)		
<b>4 Kriterien:</b>		
Fieber in der Anamnese (> 38 °C)	1	
Fehlen von Husten	1	
Geschwollene vordere Halslymphknoten	1	
Tonsillenexsudate	1	
Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/ Likelihood Ratio	
4	~ 50-60%	LR 6,3
3	~ 30-35%	LR 2,1
2	~ 15%	LR 0,75
1	~ 6-7%	LR 0,3
0	~ 2,5%	LR 0,16

McIsaac- Score			
Prädiktoren einer (GAS)-Pharyngitis bei Pat. >3J. (GAS-Prävalenz von 17%)			
<b>6 Kriterien:</b>			
Fieber in der Anamnese (> 38 °C)	1		
Fehlen von Husten	1		
Geschwollene vordere Halslymphknoten	1		
Tonsillenexsudate oder-schwellung	1		
Alter <15 Jahre	1		
Alter >15 Jahre	-1		
Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/ Likelihood Ratio		
4 oder 5	~ 50%	LR 4,9	
3	~ 35%	LR 2,5	
2	~ 17%	LR 0,95	
1	~ 10%	LR 0,52	
0	~ 1%	LR 0,05	

## 1.4. Therapie

Die symptomatische Behandlung von Halsschmerzen kann in Form einer topischen Therapie mittels Mundspülungen, Rachensprays oder Lutschtabletten erfolgen. Gewöhnlich werden von den Patienten Gurgellösungen, warme Getränke, Analgetika und Lutschtabletten zur symptomatischen Therapie bevorzugt [6].

Neben der topischen Behandlung stehen noch systemische Analgetika, Kortikosteroide und bei Bedarf entsprechende Antibiotika zur Verfügung. Eine systemische Therapie wird bevorzugt bei Patienten eingesetzt, bei denen weitere Symptome, wie zum Beispiel Kopf- und Gliederschmerzen, präsent sind.

### 1.4.1. Lokalanästhetika

Die sogenannten rezeptfreien Rachentherapeutika - zu denen auch die in unserem systematischen Review untersuchte Wirkstoffkombination aus Amylmetacresol und 2,4-Dichlorbenzylalkohol (AMC / DCBA) gehört - zielen auf eine erfolgreiche Schmerzlinderung ab. Abhängig vom Wirkstoff stehen desinfizierende, lokalanästhetische, antiinflammatorische oder analgetische Effekte im Vordergrund [46]. Eine Übersicht der am häufigsten verwendeten Wirkstoffe mit ihren Eigenschaften ist in **Tabelle 3** zu finden.

**Tabelle 3: Häufig angewandte Wirkstoffe bei Halsschmerzen**

Wirkstoff	Eigenschaften	erhältliche Präparate
Amylmetacresol	desinfizierend	Locastad®, Neo-Angin® Spray und LT
2,4-Dichlorbenzylalkohol	schwach lokalanästhetisch	Locastad®, Neo-Angin® Spray und LT
Benzocain	lokanästhetisch, antimikrobiell	Dolo-Dobendan®, Benzocain LT, Dorithricin®, Anästhesin® LP
Benzylamin	analgetisch, antiinflammatorisch, antipyretisch	Neo-Angin®Benzylamin, Tantum verde®, Septolete®
Cetylpyridiniumchlorid	desinfizierend, antibakteriell	Dolo-Dobendan®, Septolete®
Chlorhexidinguconat	desinfizierend	Meridol®
Flurbiprofen	analgetisch, antiinflammatorisch, antipyretisch	Dobendan direkt®
Menthol	analgetisch	
Phenol	desinfizierend, bakteriostatisch	Echinacea Abwehrsteigerung Complex, Acidum carbolicum
Tyrosin	antimikrobiell	Lemocin®, Dorithricin®
Lidocain	lokanästhetisch, antimikrobiell	Lemocin®, Locastad®

Lutschtabletten mit einer Kombination aus Amylmetacresol und 2,4-Dichlorbenzylalkohol (AMC / DCBA) zeigen in in-vitro Studien antiseptische und betäubende Eigenschaften [8-10]. Ob diese Effekte in-vivo auch auftreten, wurde bisher nicht untersucht.

Lidocain und Benzocain gehören zu den Lokalanästhetika und führen somit zu einer guten Schmerzlinderung. Eine bakteriostatische Komponente ließ sich ebenfalls nachweisen. In mehreren Studien konnte eine größere und schnellere Linderung der Halsschmerzen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden [33,49-51].

Flurbiprofen ist ein lokales Analgetikum mit antiinflammatorischen und antipyretischen Eigenschaften, das auch in Form von Lutschtabletten erhältlich ist. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ab einer Dosierung von 8,75mg Flurbiprofen eine signifikant größere Schmerzlinderung verglichen mit Placebo erzielt werden konnte [41-43,55].

#### **1.4.2. Antiseptika**

Zur lokalen Behandlung werden des Weiteren Antiseptika, wie zum Beispiel Cetylpyridiniumchlorid, Chlorhexidin sowie das antiinflammatorische Benzydamin verwendet. Die Wirkung der Antiseptika ist auf die Oberfläche des Gewebes beschränkt. Die eigentliche Infektion liegt bei einer Pharyngitis jedoch tiefer im Gewebe und wird somit oft nicht erreicht [47]. In aktuellen Studien wurden die Antiseptika in Kombination mit Paracetamol oder Penicillin gegenüber Placebo untersucht. Die Ergebnisse lassen somit keinen Rückschluss auf die alleinige Wirksamkeit zu [52,53].

#### **1.4.3. Topische Antibiotika**

Die lokal eingesetzten Antibiotika, wie zum Beispiel Tyrothricin, erzielen aufgrund der Häufigkeit der viralen Genese des Halsschmerzes oftmals nicht die gewünschte Wirkung. Die antimikrobielle Wirkung ist nicht mit einem unmittelbaren, subjektiven Linderungsgefühl verbunden, weshalb oftmals Lokalanästhetika oder Antiseptika hinzugefügt werden.

Um die therapeutische Breite zu erweitern wird bei vielen handelsüblichen Lutschtabletten auf eine Kombination verschiedener Wirkstoffe zurückgegriffen. Eine Übersicht gibt **Tabelle 4**.

**Tabelle 4: Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen lokaler Behandlungsmöglichkeiten bei Halsschmerzen.**

Präparat	Inhaltsstoffe
Tantum verde® LT	3mg Benzydamin
Tantum verde® Spray	1,5mg/ ml Benzydamin
Neo-Angin® Benzydamin LT	3mg Benzydamin
Septotele® LT	3mg Benzydamin, 1mg Cetylpyridiniumchlorid
Locastad®	2mg Lidocainhydrochlorid, 1,2mg 2,4-Dichlorbenzylalkohol, 0,6mg Amylmetacresol
Neo-Angin®	1,2mg 2,4-Dichlorbenzylalkohol, 0,6mg Amylmetacresol, Levomenthol
Dolo-Dobendan®	1,4mg Cetylpyridiniumchlorid, 10mg Benzocain
Dorithricin®	Tyrothricin 0,5mg, Benzalkoniumchlorid 1mg, Benzocain 1,5mg
Anästhesin® Lutschpastillen	8mg Benzocain
Meridol®	0,2% Chlorhexidin
Dobendan direkt® Spray+ LT	8,75mg Flurbiprofen
Echinacea Abwehrsteigerung Complex	Phenolum 100 mg, Acidum nitricum 150 mg, Acidum phosphoricum 40 mg, Arsenum iodatum 100 mg, Calcium sulfuricum 60 mg, Echinacea 50 mg
Acidum carbolicum	Phenolum
Lemocin®	Tyrothricin 4 mg, Cetrimoniumbromid 2 mg, Lidocain 1 mg

\* LT= Lutschtabletten      \*LP = Lutschpastillen

#### 1.4.4. Phytotherapeutika

Auch pflanzliche Arzneimittel stehen zur symptomatischen Behandlung des Halsschmerzes zur Verfügung. Abhängig von der Pflanze stehen antiphlogistische, schleimbildende, antiseptische und adstringierende Effekte im Vordergrund. Am besten untersucht ist Echinacea purpurea (Purpursonnenhut) sowie Salvia officinalis (echter Salbei). Bei lokaler Anwendung, meist in Form eines Sprays, konnte eine Verringerung des Halsschmerzes und auch der Inzidenz für beide Pflanzen in Studien gezeigt werden [59,60].

#### 1.4.5. Systemische Behandlung

Auch systemische Analgetika wie Ibuprofen und Paracetamol stehen zur Linderung von Halsschmerzen zur Verfügung. Die Symptome der Pharyngitis konnten reduziert werden [65,66].

Sollte aufgrund eines positiven GAS-Abstriches oder bei Vorliegen von Risikofaktoren eine Therapie mit Antibiotika erwogen werden, stellt die Einnahme von Penicillin über 7 Tage das Mittel der Wahl dar. Alternativ wird Erythromycin bei Penicillinallergie empfohlen [72,73].

### 1.5. Bewertung

Die genannten lokalen sowie analgetisch systemischen Therapieoptionen können über einen kurzfristigen Zeitraum zur Linderung der Halsschmerzen beitragen. Da dies ein Therapieziel darstellt, können Antibiotikaverordnungen durch Einsatz o.g. Möglichkeiten reduziert werden.



Eine antibiotische Therapie ist nur bei schweren Krankheitsverläufen, relevanten Grunderkrankungen wie Immunsuppression, Peritonsillarabszess und Scharlach indiziert. Studien zeigten, dass die häufigsten Gründe für das Rezeptieren von Antibiotika der überschätzte Patientenwunsch seitens des Arztes sowie das Missverständnis der Erwartung seitens des Patienten auf eine schnelle Schmerzlinderung durch das Antibiotikum sind [4,5]. Der DEGAM- Leitlinie für Halsschmerzen ist zu entnehmen, dass die Gabe von Antibiotika bei Patienten mit Halsschmerz oder Pharyngitis keine bzw. klinisch nicht relevante Effekte auf den Krankheitsverlauf hat [71].

## **2. Ziel der Arbeit und Fragestellung**

Bei Halsschmerzen handelt sich um ein häufig auftretendes Symptom, das 1-2% der Beratungsanlässe in der ambulanten Versorgung ausmacht [71]. Patienten erhoffen sich schnelle Schmerzlinderung durch das Rezeptieren von Antibiotika. Es ist notwendig die Patienten aufzuklären, dass die Genese der Halsschmerzen in 2/3 der Fälle viral ist. Die Aufklärung ist dahingehend auszuweiten, dass eine Behandlung mit Antibiotika keinen zusätzlichen Nutzen mit sich bringt (Verkürzung der Krankheitsdauer um durchschnittlich 1 Tag) und weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen [71]. Bezüglich lokaler Rachentherapeutika gibt es, abgesehen von einer Metaanalyse zu Ambroxol, nur wenige Informationen zu den anderen Wirkstoffen, deren Effektivität und Sicherheit.

Wir führten aus diesem Grund ein systematisches Review und eine Metaanalyse randomisiert kontrollierter Studien (RCTs) durch um die Effektivität und Sicherheit von AMC / DCBA Lutschtabletten gegenüber Placebo - Lutschtabletten bei der Behandlung unkomplizierter Halsschmerzen ambulanter Patienten zu ermitteln.

- Sind AMC/DCBA Lutschtabletten effektiver als Placebo in der Schmerzreduktion bei der Behandlung von Patienten mit akuten Halsschmerzen im ambulanten Bereich?
- Wie häufig und schwerwiegend sind Nebenwirkungen von AMC / DCBA Lutschtabletten?

### **3. Methoden**

Um die Qualität der Übersichtsarbeit zu gewährleisten, hielten wir uns an anerkannte Leitlinien zur Durchführung eines systematischen Reviews. Hierfür angewendete Werkzeuge sind das PRISMA - Statement sowie AMSTAR [11,12]. Unter dem PRISMA - Statement versteht man eine 27 Punkte umfassende Checkliste, die eine standardisierte Durchführung von systematischen Reviews und Metaanalysen ermöglicht und somit die Berichtsqualität verbessern soll (siehe Anhänge zur Arbeit) [11].

Prospektiv meldeten wir die Durchführung unseres Reviews in dem “International Prospective Register of Systematic Reviews” (PROSPERO) unter der Nummer CRD42015008826 an [13]. Durch diese Registrierung zu Beginn sollen Veröffentlichungsverzerrungen vermieden werden. AMSTAR ist eine Checkliste (11 Punkte), die zur Beurteilung der methodischen Qualität, das heißt der Art und Weise der Durchführung systematischer Übersichtsarbeiten, dient [12].

#### **3.1. Datenrecherche**

Die Suche nach relevanten Publikationen wurde in den elektronischen Datenbanken MEDLINE (PubMed), EMBASE und Cochrane (CENTRAL), begrenzt auf einen Zeitraum zwischen 1966 und dem 20.9.2016, durchgeführt. Der genaue Suchalgorithmus ist dem Artikel zu entnehmen [61].

Ergänzend führten wir eine Handsuche nach unveröffentlichten Studien, basierend auf der Literaturliste der verfügbaren Artikel, in folgenden Registern durch: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ISRCTN und EudraCT [14-16]. Bei unzureichenden Informationen versuchten wir eine Kontaktaufnahme mit den Autoren.

#### **3.2. Studienauswahl**

Unsere Suche schloss alle relevant veröffentlichten randomisiert kontrollierten Studien (RCT) über die ambulante Behandlung von akutem Halsschmerz mit AMC/DCBA ein. RCT's haben bezogen auf die Wirksamkeitsprüfung eines Medikamentes eine große klinische Aussagekraft. Zum einen werden bei adäquater Durchführung Verzerrungen durch die Randomisierung vermieden und durch den Vergleich mit einem Placebo wird die Wirksamkeit des zu untersuchenden Medikamentes offensichtlich.

**Tabelle 5: Überblick über unsere Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
randomisiert kontrollierte Studien	Nicht-randomisierte und Beobachtungsstudien
Patienten mit akuten Halsschmerzen	postoperative Patienten
topische Behandlung mit AMC/ DCBA	Halsschmerz aufgrund einer Infektion der tiefen Atemwege
ambulante Behandlungen	Allergien
Halsschmerz aufgrund einer Infektion der oberen Atemwege	chronische Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma
	Maligne Erkrankungen
	Schwangerschaft

Wir legten keine Einschränkungen bezüglich der Dauer der Einnahme, Dauer der Nachuntersuchungen, Sprache, Jahr der Publikation oder der Studienpopulation fest.

Zwei unabhängige Gutachter (AHV, GW) führten ein Screening der Titel und Zusammenfassungen in standardisierter Form anhand der Ein- und Ausschlusskriterien durch.

### 3.3. Datenextraktion und Analyse

Alle Daten wurden aus dem Original in eine standardisierte Form gebracht. Für alle Studien wurden folgende Informationen extrahiert:

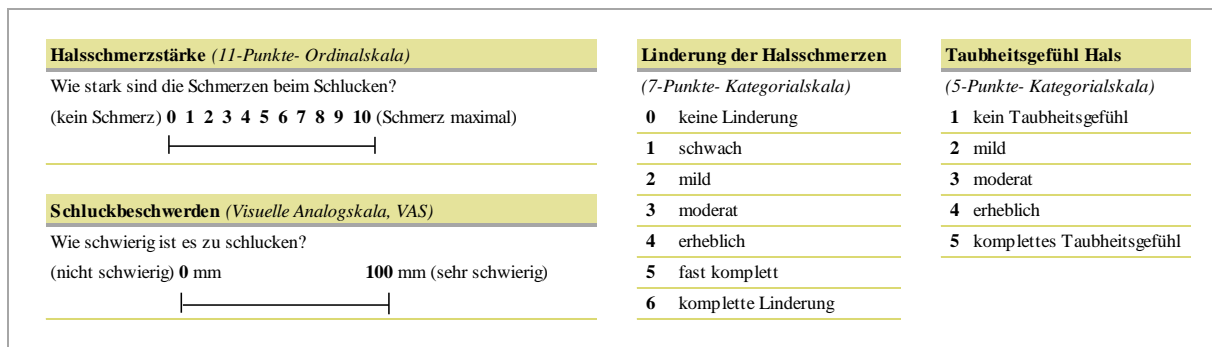
- Studiencharakteristika: Erstautor, Jahr der Publikation, Land, Sponsorenhintergrund, Studiendesign und –hintergrund, Dauer der Nachuntersuchungen, Patientenzahl randomisiert, Patientenzahl bei der Ergebnisbewertung, Anzahl der Ausfälle und Angabe der Gründe, Registrierung in entsprechenden Studienregistern.
- Populationscharakteristika: Ein- und Ausschlusskriterien, Patientenangaben (z.B. Alter, Geschlecht, Rasse) mit Beschwerden und Befinden, weitere Erkrankungen (z.B. Schlafapnoe).
- Interventionscharakteristika: Beschreibung der Intervention, Dauer der Behandlung.
- Ergebnisse: Hauptergebnis: Halsschmerzintensität. Nebenergebnisse: Rückgang des Halsschmerzes, Schluckbeschwerden und die betäubende Wirkung auf den Hals wurden gemessen, einschließlich Messmethoden und Messcharakteristika. Wir sammelten quantitative Daten für jedes Outcome, Details in der Definition und Cut-offs für die Kategorisierung. Auch extrahierten wir Daten aller erwähnten Nebenwirkungen.

Zur Bewertung des Behandlungseffektes wurde die gewichtete mittlere Differenz bestimmt. Sie ist ein Effektmaß für unterschiedliche Endpunkte, die auf derselben Skala gemessen werden. Es werden die Einzelstudien hierbei unterschiedlich gewichtet, um wichtige Studieninformationen, wie z.B. Größe der Studie, zu berücksichtigen. Die Standardabweichungen wurden mit dem 95%igen Konfidenzintervall angegeben. Um eine sinnvolle Zusammenfassung der Effekte in der Metaanalyse zu beweisen, berechneten wir das Heterogenitätsmaß  $I^2$ . Es ist Ausdruck für die Heterogenität, das heißt für die Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Studien. Ein Wert von Null entspricht keiner Heterogenität, ein Wert über 75% hingegen deutet auf eine hohe Heterogenität hin [17,62].

Um zu ermitteln, ob eine Verzerrung (Bias) der Ergebnisse vorliegt, führten wir eine Risikoermittlung für unterschiedliche Biasformen mit dem „Cochrane bias assessment tool“ durch [18]. Liegen in Studien nicht-signifikante oder negative Effekte als Ergebnis vor, tendieren Autoren dazu diese Ergebnisse nicht zu publizieren. Der Veröffentlichungsbias wurde durch die Berechnung von Funnel - Plots (**Abbildung 7**) und der Identifikation unveröffentlichter Studien bewertet.

Die Genauigkeit der Veröffentlichung wurde bewertet durch das “CONSORT statement for reporting randomized controlled trials” (**Anhänge zur Arbeit, Punkt 12.2.**). Es handelt sich um ein Werkzeug veröffentlichte randomisierte Studien nach ihrer Vollständigkeit und Transparenz zu beurteilen. Es beinhaltet eine 25 Punkte umfassende Checkliste sowie ein Flussdiagramm [19]. Die Qualität der Evidenz wurde durch GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) eingeschätzt. Im Ergebnis dargestellt sind hier ein sog. Evidenzprofil sowie eine Tabelle mit einer Zusammenfassung der Ergebnisse [20] (**Anhänge zur Arbeit, Punkt 12.3.**).

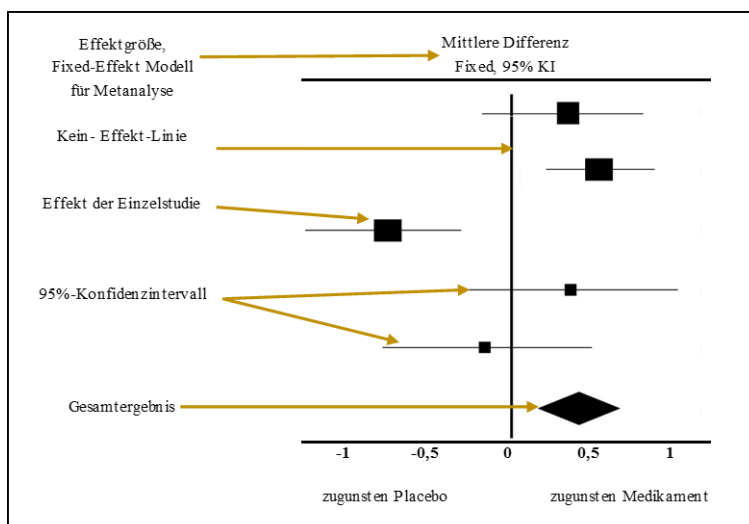
Die in den Studien untersuchten Effekte wurden anhand der jeweiligen Schmerzskala ermittelt. Eine Übersicht über die Graduierung zeigt **Abbildung 1**.



**Abbildung 1 Bewertungsskalen für Halsschmerzen, Schluckbeschwerden und Taubheitsgefühl im Hals**

Die Beurteilung der Schluckbeschwerden erfolgte anhand der Beurteilung auf der visuellen Analogskala (VAS 100). Es handelt sich hierbei um eine Linie, deren Endpunkte extreme Zustände, z.B. extremer Schmerz - kein Schmerz, darstellen. Dieses Messinstrument findet häufig Anwendung in der Schmerzforschung und -therapie.

Alle Daten wurden erfasst und analysiert mit dem Review Manager (RevMan) Version 5.3 [61]. Die grafische Darstellung erfolgte, wie in systematischen Übersichtsarbeiten üblich, in Form eines Forest - Plot (**Abbildung 2**). Er fasst die Effektgrößen aller in der Metaanalyse aufgenommenen Studien zu einem gepoolten Ergebnis (Gesamteffekt) zusammen. Die Abbildung gibt beispielsweise Informationen zu der Anzahl der Studien, der Größe und dem Therapieeffekt.



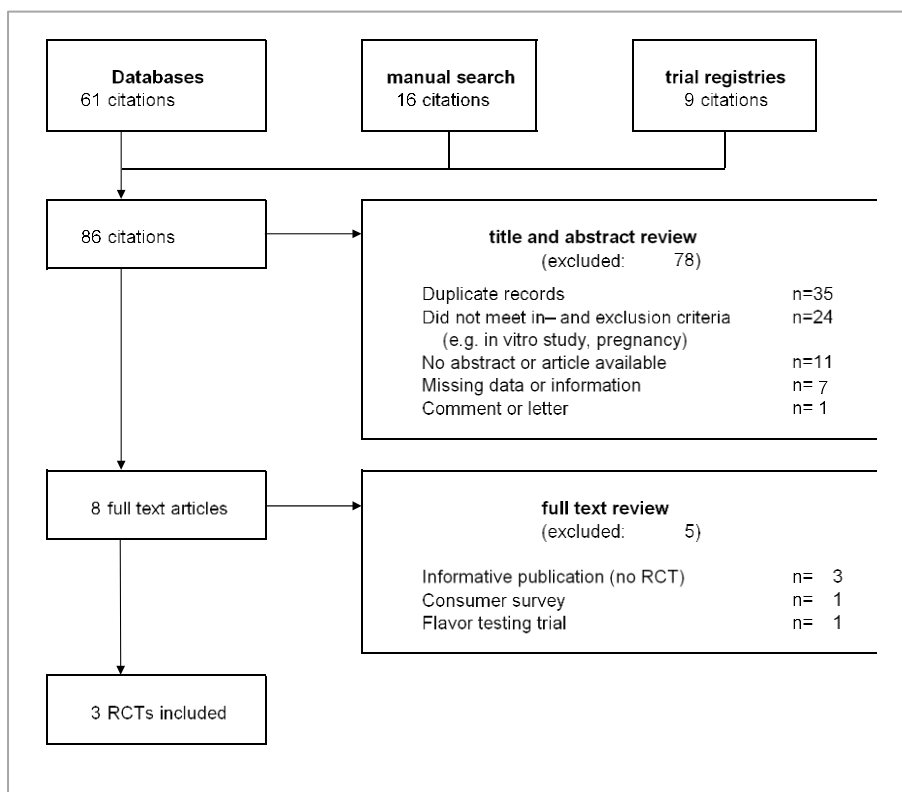
**Abbildung 2 Beispiel Forest - Plot mit Erläuterungen.**

Eigene Darstellung in Anlehnung an Weckmann et al [62]. Abkürzungen: KI- Konfidenzintervall, IV- Inverse Variance. Fixed-Effekt Modell: Darstellungsform des Ergebnisses einer Metaanalyse, wenn sich Studien ausreichend ähnlich sind.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Suchergebnisse und Studienauswahl

Wir identifizierten 86 potentielle Veröffentlichungen über Datenbanken und Handsuche. Nach dem Screening der Titel und Abstracts konnten 78 Studien aufgrund folgender Gründe ausgeschlossen werden: Duplikate, Nichterfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien, kein Abstract / Artikel verfügbar oder insgesamt fehlende Daten. Anschließend wurden 8 Veröffentlichungen nach Gültigkeitskriterien geprüft und der finalen Analyse unterzogen. Nach der Untersuchung der 8 Volltexte erfüllten 3 RCTs die Einschlusskriterien. Alle eingeschlossenen Studien wurden von Reckitt Benckiser Healthcare International (RB), dem Hersteller von AMC / DCBA -haltigen Lutschtabletten, finanziert [21-23]. Der Such- und Auswahlprozess ist in einem Flussdiagramm grafisch dargestellt (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3: Flussdiagramm-Literatursuche und Studienauswahl.**

### 4.2. Studieneigenschaften und Bewertung

Die Gesamtzahl der Patienten lag bei 661 bei 3 eingeschlossenen RCTs. In allen RCTs wurden Lutschtabletten mit 0,6 mg Amylmetacresol und 1,2 mg Dichlorbenzylalkohol in der Interventionsgruppe verabreicht. Bei McNally 2012 waren noch zusätzlich Lidocain, bei Wade

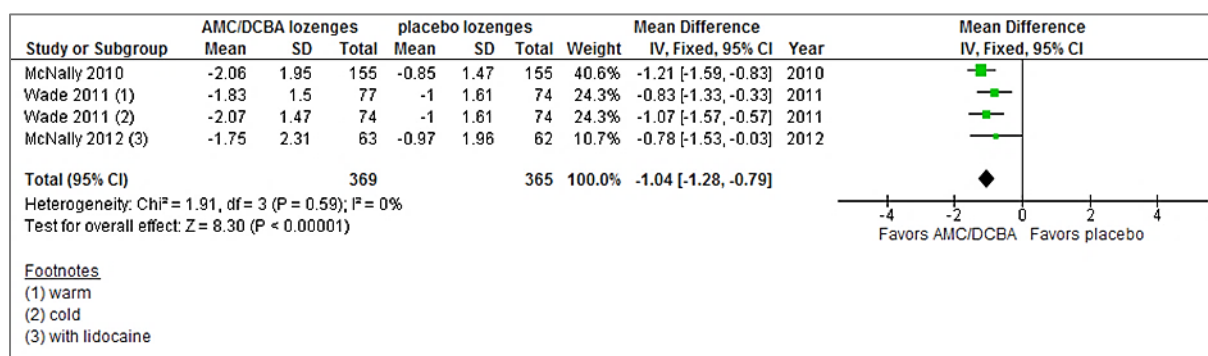
2011 zusätzlich wärmende bzw. kühlende Geschmackssubstanzen enthalten. Die Placebogruppe erhielt wirkstofffreie, geschmacklose Lutschtabletten.

### 4.3. Metaanalyse

Die untersuchten Effekte wurden anhand der Beurteilung durch die Patienten mit Hilfe der subjektiven Bewertungsskalen ermittelt. Die Messungen erfolgten zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Einheitlich in allen Studien war der Messzeitpunkt nach 2 Stunden, weshalb unsere Ergebnisse sich darauf konzentrieren. Anschließend wurden die mittleren gewichteten Differenzen berechnet und die Ergebnisse in Form eines Forest - Plot dargestellt.

#### 4.3.1. Primärer Endpunkt – Stärke der Halsschmerzen

Einheitlich wurde die Stärke der Halsschmerzen in allen 3 RCTs als primärer Endpunkt festgelegt. Nach 2 Stunden erfolgte eine Bewertung auf einer 11-Punkte-Ordinalskala, wobei 0 kein Schmerz und 10 das Maximum an Schmerz bedeutet. Die berechnete durchschnittliche Schmerzstärke lag bei 7,15 Punkten vor der Behandlung [21-23, 24]. Zwei Stunden nach Behandlungsbeginn lag die durchschnittliche Schmerzreduktion bei -1,92 (1,78 bis -2,06) in der Behandlungsgruppe und -0,95 (-0,85 bis -1,03) in der Placebogruppe. Die Metaanalyse zeigt eine mittlere gewichtete Differenz von -1,04 (-1,28 bis -0,79) zugunsten von AMC / DCBA. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,00001$ ). Wir fanden keinen Anhalt für Heterogenität in der Effektstärke ( $I^2 = 0\%$ ).



**Abbildung 4: Forest-Plot zu den Ergebnissen der Halsschmerzstärke.**

Abkürzungen: AMC/DCBA- Amylmetacresol, Dichlorbenzylalkohol; Mean- Mittelwert, SD- Standardabweichung, Total- Anzahl der Patienten, Weight- Gewichtung, IV- Inverse Variance, CI- Konfidenzintervall 95%, P-Signifikanzwert, df- degrees of freedom (Freiheitsgrade),  $\chi^2$ - Unabhängigkeitsergebnis (tatsächliches Auftreten verglichen mit Erwartetem)

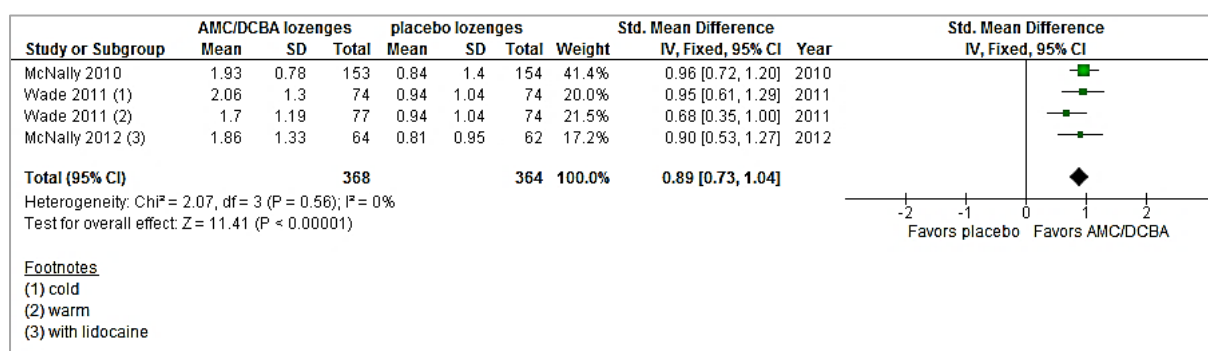


## 4.3.2. Sekundäre Endpunkte

### 4.3.2.1. Linderung der Halsschmerzen

Die Schmerzlinderung wurde mit Hilfe einer 7-Punkte-Kategorialskala (0 = keine Linderung, 6= komplette Linderung) bestimmt. Der gesetzte Ausgangswert ist 0. Die durchschnittliche Linderung des Halsschmerzes, bezogen auf die Bewertungsskala, lag nach 2 Stunden bei 1,90 und 0,87 in der Behandlungs- und Placebogruppe.

Die mittlere gewichtete Differenz (SMD) bezüglich der Schmerzlinderung der Halsschmerzen nach 120 Minuten war mit 0,89 (1,04 bis 0,73;  $p < 0,00001$ ) Punkten signifikant höher in der Behandlungsgruppe verglichen mit der Placebogruppe. Die berechnete Heterogenität war niedrig ( $I^2=0\%$ ).

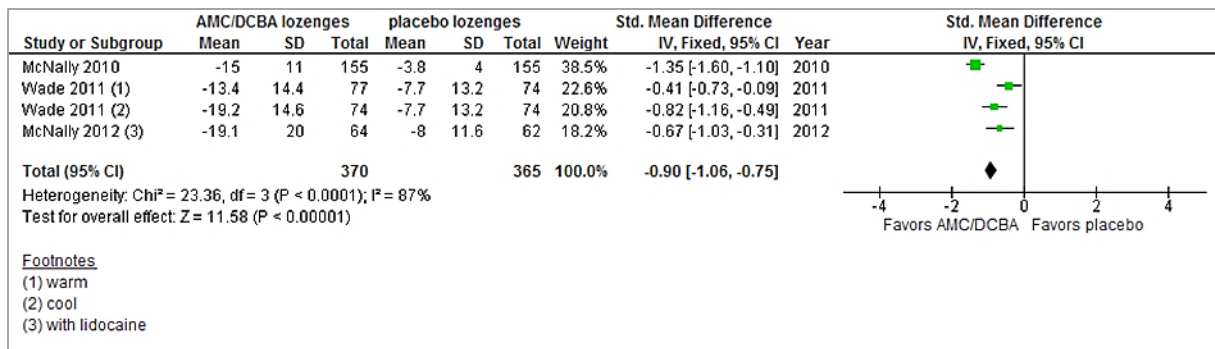


**Abbildung 5: Forest-Plot zu den Ergebnissen der Linderung der Halsschmerzen.**

Abkürzungen: AMC/DCBA- Amylmetacresol, Dichlorbenzylalkohol; Mean- Mittelwert, SD- Standardabweichung, Total- Anzahl der Patienten, Weight- Gewichtung, IV- Inverse Variance, CI- Konfidenzintervall 95%, P- Signifikanzwert, df- degrees of freedom (Freiheitsgrade),  $\chi^2$ - Unabhängigkeitsergebnis (tatsächliches Auftreten verglichen mit Erwartetem)

### 4.3.2.2. Schluckbeschwerden

Die Intensität der Schluckbeschwerden wurde nach 2 h mittels einer visuellen Analogskala (VAS 100) gemessen, wobei in allen eingeschlossenen Studien 0 keine Probleme und 100 sehr große Schwierigkeiten beim Schlucken sind. Vor der Behandlung lagen die Schluckbeschwerden durchschnittlich bei 67,1 mm und 66,0 mm in der Interventions- und Kontrollgruppe. 120 Minuten nach Behandlungsbeginn sanken die Schluckbeschwerden durchschnittlich um -16,2 mm in der Interventions- und -6,1 mm in der Kontrollgruppe. Die mittlere gewichtete Differenz lag bei -0,90 mm (-1,06 bis -0,75;  $p < 0,00001$ ), zugunsten der Behandlungsgruppe. Die Heterogenität war hoch für dieses Ergebnis ( $I^2=87\%$ ).

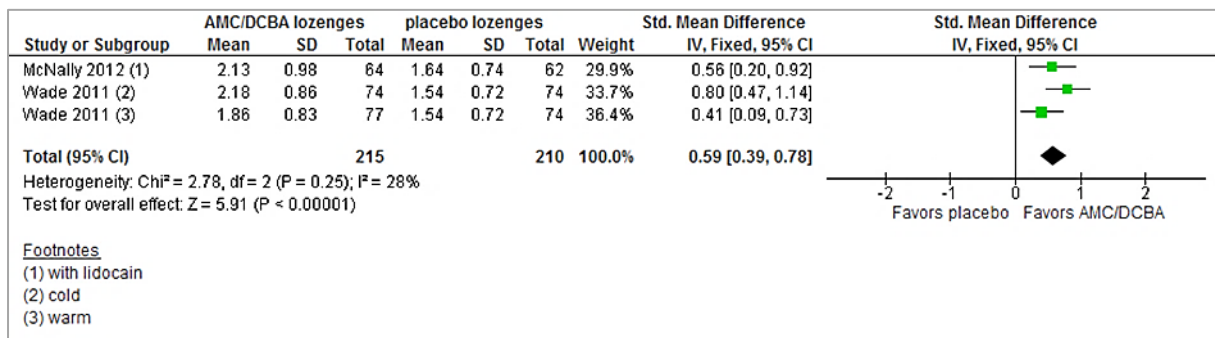


**Abbildung 6: Forest-Plot zu den Ergebnissen der Schluckbeschwerden.**

Abkürzungen: AMC/DCBA- Amylmetacresol, Dichlorbenzylalkohol; Mean- Mittelwert, SD- Standardabweichung, Total- Anzahl der Patienten, Weight- Gewichtung, IV- Inverse Variance, CI- Konfidenzintervall 95%, P-Signifikanzwert, df- degrees of freedom (Freiheitsgrade),  $\chi^2$ - Unabhängigkeitsergebnis (tatsächliches Auftreten verglichen mit Erwartetem)

#### 4.3.2.3. Taubheitsgefühl Hals

Wade 2011 und McNally 2012 beschrieben in ihren Studien das subjektive Taubheitsgefühl im Hals, gemessen mit einer 5-Punkte-Kategorialskala wobei die Werte 1 kein und 5 komplettes Taubheitsgefühl darstellen. Ausgangswerte waren in beiden Studien nicht angegeben. Die durchschnittliche Zunahme des Taubheitsgefühls nach 120 Minuten wird mit 2,05 Punkten in der Behandlungs- und 1,59 Punkten in der Placebogruppe angegeben. Die mittlere gewichtete Differenz (SMD) war mit 0,59 Punkten (0,39 bis 0,78;  $p < 0,00001$ ) zum Vorteil für AMC/DCBA.



**Abbildung 7: Forest-Plot zu den Ergebnissen des Taubheitsgefühls im Hals.**

Abkürzungen: AMC/DCBA- Amylmetacresol, Dichlorbenzylalkohol; Mean- Mittelwert, SD- Standardabweichung, Total- Anzahl der Patienten, Weight- Gewichtung, IV- Inverse Variance, CI- Konfidenzintervall 95%, P-Signifikanzwert, df- degrees of freedom (Freiheitsgrad),  $\chi^2$ - Unabhängigkeitsergebnis (tatsächliches Auftreten verglichen mit Erwartetem)

#### 4.3.2.4. Weitere Ergebnisse

Über Fragebögen wurden weitere Informationen seitens der Patienten erhoben, die aber nicht aggregiert werden konnten. So zeigte sich in allen Studien eine stärkere Besserung des Allgemeinbefindens in der Behandlungsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe [21-23].

McNally zog zur Beurteilung des Allgemeinbefindens einen sog. „functional impairment score“ heran. Dieser beinhaltet 8 Funktionen bzw. Aktivitäten, wie z.B. Schlucken, Sprechen, Schlafen oder Konzentration. In allen 8 Bereichen zeigte sich hier eine Verbesserung [21].

Wade fragte die Patienten 2 Stunden nach Studienbeginn: „Fühlen Sie sich besser als vor der Einnahme der Lutschtablette?“. In der Behandlungsgruppe beantworteten 51,9% (AMC/DCBA warm) und 57,5% (AMC/DCBA cool) diese Frage mit Ja. In der Placebogruppe waren es 19,2% [22]. McNally 2010 führte diese Befragung ebenfalls durch. Nach 120 Minuten fühlten sich 65% der Patienten in der wirkstoffhaltigen Gruppe besser verglichen mit 26% der Placebogruppe [21].

In der McNally 2010 Studie wurden die Probanden bezüglich der Schmerzfreiheit nach 24, 48 und 72 Stunden befragt. Nach 24 Stunden gab es keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen, nach 48 und 96 Stunden waren 16% und 35% der Probanden in der Behandlungsgruppe versus 6% und 10% in der Placebogruppe schmerzfrei.

#### **4.3.3. Nebenwirkungen**

Alle eingeschlossenen Studien berichteten über Nebenwirkungen, welche zwischen 2% und 16% variierten und sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen unterschieden. Die meisten Nebenwirkungen waren mild und konnten zu den Symptomen der oberen Atemwegsinfektion gezählt werden [25]. Beispiele sind Kopf- und Ohrenschmerzen, Husten, Schüttelfrost, Fieber und eine verstopfte Nase [21-23]. 3 Ereignisse von Ulzerationen im Mund, möglicherweise durch die Studienmedikation hervorgerufen, wurden bei der Behandlungsgruppe von McNally 2010 beschrieben. Neben diesen zeigten sich keine klinisch signifikanten oder schweren Nebenwirkungen in den Interventionsgruppen der eingeschlossenen Studien [21-23].

## **5. Diskussion**

### **5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Diese Metaanalyse fasst 3 RCTs mit insgesamt 660 Patienten zusammen und vergleicht AMC / DCBA Lutschtabletten mit wirkstofffreien zur Behandlung von Halsschmerzen. Den primären Endpunkt stellt die Reduktion der Halsschmerzstärke, gemessen auf einer 11-Punkte-Ordinalskala, dar. Die mittlere gewichtete Differenz (SMD) hierfür lag nach 2 h bei -1,04 Punkten (-1,28 bis -0,79;  $p < 0,00001$ ). Als sekundäre Endpunkte wurden die Linderung der Halsschmerzen auf einer 7-Punkte-Kategorialskala mit einer SMD von 0,89 Punkten (1,04 bis 0,73;  $p < 0,00001$ ) sowie die Probleme beim Schlucken gemessen auf einer visuellen Analogskala (VAS 100) mit einer SMD von -0,90 (-1,06 bis -0,75;  $p < 0,00001$ ) festgestellt [69].

### **5.2. Bedeutung der Ergebnisse und Vergleich mit anderen topischen**

#### **Behandlungsmaßnahmen**

AMC / DCBA Lutschtabletten sind eine Kombination aus antiseptischen und schwach lokalanästhetischen Wirkstoffen (Amylmetacresol und 2,4-Dichlorbenzylalkohol). In Deutschland ist diese Kombination zum Beispiel in den freiverkäuflichen Neo-Angin® Lutschtabletten sowie dem Spray, Locastad® oder Dobensana® enthalten und findet Anwendung bei Behandlung von Halsschmerzen. Die Reduktion der Halsschmerzstärke lag in unserer Studie bei -1,04 Punkten, gemessen auf einer 11-Punkte-Ordinalskala (STIS).

Neben AMC / DCBA gibt es noch andere Wirkstoffe zur topischen Behandlung bei Halsschmerzen. Im Bereich der Lutschtabletten werden Flurbiprofen, Ambroxol, Benzocain und Lidocain am häufigsten verwendet und sind am besten untersucht. Neben dem eigentlichen Wirkstoff enthalten auch fast alle Lutschtabletten Menthol, welches zusätzlich noch einen leicht anästhetischen Effekt besitzt [63].

Flurbiprofen ist ein nichtsteroidales antiinflammatorisches Medikament, erhältlich als Spray oder Lutschtablette. 2 Studien wurden unter dem Aspekt der optimal wirksamen Dosis durchgeführt. Hierbei wurden zwischen 2,5 mg, 5 mg, 8,75 mg und 12,5 mg Flurbiprofen getestet. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass ab 8,75 mg Flurbiprofen pro Lutschtablette ein weiterer zusätzlicher Nutzen nicht belegt ist [43,55]. In weiteren Studien wurde für die Wirkstärke von 8,75 mg Lutschtabletten ebenfalls die Schmerzreduktion nach 2 Stunden auf einer 11-Punkte-Ordinalskala bestimmt. Sie lag zwischen -2,41 und -1,01 Punkten für Flurbiprofen sowie -0,45 und -1,65 Punkten für Placebo [35-37]. Eine andere Studie

vergleicht die Wirksamkeit von einem Flurbiprofenspray mit einem wirkstofffreien Spray. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Schmerzlinderung (Intervention -1,82, Kontrollgruppe -1,13 Punkte auf der STIS). Diese Effektstärke liegt in einem ähnlichen Bereich wie in unserem Review vom AMC / DCBA in beiden Gruppen [34,61].

Ambroxol ist eine Substanz mit lokalanästhetischen Eigenschaften und ebenfalls erhältlich als Lutschtablette. Eine Metaanalyse zur Effektivität von Ambroxol als topische Behandlungsmöglichkeit bei Halsschmerz zeigte gegen Placebo eine Reduktion des Schmerzes mit einer SMD -0,11 (-0,15 bis 0,07) für 20 mg Ambroxol nach 3 Stunden [32]. Am Ende des ersten Tages beschreiben 69% in der Ambroxol Gruppe und 53% in der Placebogruppe eine gute oder sehr gute Wirksamkeit [32]. Die Schmerzreduktion nach 3 h variierte in Studien zwischen 37 bis 42% für 20 mg Ambroxol und 27 bis 35% für Placebolutschtabletten mit Minzgeschmack. Verglichen mit unserem Review lag die Schmerzreduktion nach 2 h zwischen 25-29% für AMC / DCBA und 11-13% für Placebo.

Eine Studie zur Effektivität von Lutschtabletten mit dem lokalanästhetischen Lidocain 8 mg fand einen klinisch statistisch signifikanten Unterschied in der Schmerzlinderung nach 2 h von 38% in der Behandlungsgruppe zu 12% in der Placebogruppe (es zeigt  $\geq 50\%$  Verbesserung in der Schmerzreduktion) [33]. Diese Werte sind den Ergebnissen unseres Reviews ähnlich.

Lutschtabletten mit Benzocain 8 mg, ebenfalls einem lokalanästhetischen Wirkstoff, zeigten in mehreren Studien eine 50%ige Schmerzlinderung bei 23,6% der Patienten innerhalb von 15 Minuten nach der ersten Dosis sowie eine signifikant schnellere Linderung der Beschwerden verglichen mit Placebo [49-51].

Neben chemischen Wirkstoffen stehen auch pflanzliche Auszüge, zum Beispiel aus Salbei (*Salvia officinalis*) oder Echinacea (*Echinacea purpurea*) zur topischen Anwendung zur Verfügung. In einer Studie wurde ein Spray mit Echinacea und Salbei mit einem Chlorhexidin/Lidocain-Spray verglichen. 50% der Patienten waren bei dem pflanzlichen Spray am Abend des 4. Tages symptomfrei, bei dem Chlorhexidin/Lidocain Spray erst am Morgen des 5. Tages [59]. Bei Nutzung eines Salbei-Rachensprays berichteten die Probanden nach 2 und 3 h signifikant weniger Schmerzen zu haben als die Probanden der Placebogruppe [64]. Untersuchungen von Echinacea konnten eine geringe Verringerung der Inzidenz und eine Verkürzung der Dauer allgemeiner Erkältungserkrankungen zeigen [60].

Die Hersteller der Rachentherapeutika vermitteln dem Verbraucher eine schnelle Schmerzlinderung. Die festgelegte Mindestgrenze für eine klinisch relevante allgemeine

Schmerzreduktion (nicht auf spezielle Krankheitsbilder bezogen) beträgt  $\geq 2$  Punkte auf einer 11-Punkte-Schmerzskala [26,27]. Mit 1,9 Punkten für eine durchschnittliche Schmerzreduktion nach 2 Stunden liegt das Ergebnis für AMC / DCBA, Flurbiprofen und Ambroxol Lutschtabletten unterhalb dieser Mindestgrenze, ebenso wie die Werte innerhalb der Placebogruppen. Dieser minimale Unterschied zwischen wirkstoffhaltigen und –freien Lutschtabletten ist jedoch für die meisten Menschen nicht merkbar [61].

Die Effektgrößen für die Wirkung von AMC / DCBA verglichen mit Placebo waren 1,90 Punkte und 0,87 Punkte (SMD 0,89) auf der 7-Punkte-Halsschmerzskala [61]. In einer Studie mit Flurbiprofen 8,75 mg konnte in 2 h eine Linderung von 1,54 Punkten für die Interventionsgruppe und 0,99 Punkten für die Placebogruppe ermittelt werden [42].

Die Schluckbeschwerden konnten, gemessen auf der VAS100, mit AMC / DCBA um 11% reduziert werden [61]. Für Flurbiprofen entsprechende Werte liegen zwischen 12 und 27% verglichen mit 5 bis 9% für Placebo. Mit Benzocain konnten die Schluckbeschwerden zwischen 31 und 34% gesenkt werden [49,51]. Eine klinisch signifikante Reduktion postoperativer Schmerzen ist mit einem Grenzwert von -33% deklariert [28-30]. Bezogen auf eine Effektgröße für eine klinisch signifikante Reduktion der Halsschmerzen gibt es keine weiteren Studien, doch es ist anzunehmen, dass dieser Wert niedriger ist als für andere akute Schmerzarten.

Für einige andere Ergebnisse, die nicht in allen Studien ermittelt wurden, wird eine subjektive Verbesserung im Wohlbefinden nach Einnahme von AMC / DCBA Lutschtabletten verglichen mit Placebo beschrieben [22]. Ergänzend sei gesagt, dass die einzelne Frage nach der Besserung der Beschwerden nicht validiert ist und als Suggestion interpretiert werden kann. (2 Stunden nach der Dosis:“ Fühlen Sie sich besser als vor Einnahme der Lutschtablette?“) [23].

Alle eingeschlossenen Studien berichteten für AMC / DCBA zwischen 2 bis 16% an Nebenwirkungen. Die Inzidenz der Nebenwirkungen unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Klinisch relevante Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben. Für Flurbiprofen variierten die Nebenwirkungsraten zwischen 23% für 8,75 mg und 75% für 12,5 mg. Ernsthafte Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben [41-43, 55,58]. Lidocain und Benzocain wurden ebenfalls sehr gut toleriert [48-51]. Auch bei den Echinacea und Salbei-Sprays gab es keine ernststen Nebenwirkungen [59, 60, 64].

Die meisten Nebenwirkungen können als Symptom der ursächlichen Atemwegsinfektion interpretiert werden. Beispielhaft sollen hier Kopfschmerzen, Husten und Fieber genannt sein. Einige Studien beschäftigten sich deshalb mit der Einnahme von NSAID zur Therapie der

Halsschmerzen. Die Halsschmerzstärke und auch die Schluckbeschwerden konnten signifikant gesenkt werden. Ibuprofen 400 mg war hierbei der Einnahme von 1000 mg Paracetamol überlegen [65,66].

All diese RCTs verschiedener topischer Behandlungsmöglichkeiten zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied in der Schmerzlinderung verglichen mit Placebo. Durchweg beschrieben jedoch auch alle Probanden der Placebogruppen eine Schmerzlinderung. Die wirkstofffreien Lutschtabletten können jedoch nicht unbedingt als Placebointervention angesehen werden, da aufgrund der Speichelvermehrung auch weichmachende Effekte entstehen [38]. Somit ist das Lutschen von Lutschtabletten oder Bonbons generell eine gute Therapieoption bei Halsschmerzen.

## **6. Stärken und Schwächen der Arbeit**

### **6.1. Schwächen der Studien**

Ein Selektionsbias lässt sich aufgrund des unvollständig beschriebenen Rekrutierungsverfahrens nicht ausschließen. Ebenfalls ist der Screeningprozess aufgrund fehlender Angaben zu gescreenten und nicht eingeschlossenen Patienten nicht immer nachvollziehbar. Bei Wade 2011 fehlten Ausgangsdaten zu den Outcomes. In zwei Studien wurden Patienten in die Interventionsgruppe aufgenommen, obwohl sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten [21,23]. Bei McNally 2012 war Paracetamol als Notfallmedikation erlaubt, fand in den Ergebnissen jedoch keine Berücksichtigung. In einer Studie wurde AMC/DCBA mit Lidocain in der Behandlungsgruppe kombiniert, wohingegen die Placebogruppe keinen Zusatz hatte [23].

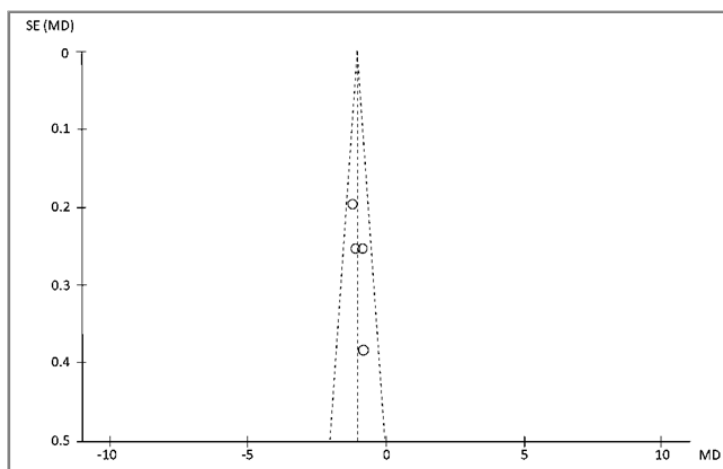
In allen eingeschlossenen Studien erhielten die Patienten der Placebogruppe wirkstofffreie, geschmacklose Lutschtabletten. In den Interventionsgruppen war in allen Lutschtabletten AMC / DCBA enthalten, was einen eindeutigen Geschmack hat, schwer zu verblinden ist und somit eventuell Einfluss auf die Bewertung an sich haben kann. Bei Wade 2011 waren zusätzlich noch Geschmacksstoffe enthalten [22, 39-41].

Die eingeschlossenen Studien fokussierten sich auf die Schmerzlinderung nach 2 Stunden, wohingegen die durchschnittliche Dauer von Halsschmerzen zwischen 3 bis 8 Tagen liegt. Die Behandlung mit oralen Analgetika scheint eine gute Alternative zu sein, da der Effekt länger hält und zusätzlich auch systemische Symptome wie Fieber oder Kopfschmerz mit bekämpft

werden [32]. Es ist bemerkenswert, dass der Beipackzettel von AMC / DCBA die Grenze zum Aufsuchen eines Arztes bei 3 Tagen festlegt [7].

## 6.2. Einschränkungen des Reviews

Die Ergebnisse unserer Analyse sind durch diverse Faktoren limitiert. Wir waren abhängig von den veröffentlichten Daten und hatten keine individuellen Patientendaten zur Analyse. Bei McNally 2010 wurden die Behandlungseffekte mit per-protokoll Daten veröffentlicht, in der Intention-to-treat Analyse zeigte sich nur ein schwacher Vorteil für die Behandlungsgruppe, das genannte Ergebnis wurde aber als statistisch signifikant beschrieben. Unsere Nachfrage nach zusätzlichen Daten blieb erfolglos. Im Funnel - Plot (**Abbildung 7**) ergab sich kein Hinweis für einen Publikationsbias, doch ist das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren, da es zu wenige Studien einschloss. Wir identifizierten 3 unveröffentlichte Studien in öffentlichen Studienregistern, wo wir keine Informationen zu den Ergebnissen fanden. Alle gefundenen veröffentlichten und nicht veröffentlichten randomisiert kontrollierten Studien wurden von den Herstellern der AMC / DCBA Lutschtabletten gesponsert.



**Abbildung 7: Funnel-Plot.**

Abk.: MD= mean difference, SE= standard error of difference

## 7. Schlussfolgerung

Lutschtabletten mit AMC / DCBA können eine sichere Behandlungsoption zur Schmerzlinderung bei Patienten mit unkomplizierten Halsschmerzen sein. Verglichen mit anderen topischen Behandlungsmethoden, wie beispielsweise Flurbiprofen oder Benzocain,



sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Lutschtabletten nicht ausgeprägt [61]. Auch die Verwendung einfacher Lutschtabletten führt zu einer -wenn auch geringeren- Schmerzlinderung. Sollten weitere Symptome vorliegen, stellt die systemische Anwendung von Analgetika, zum Beispiel Ibuprofen 400 mg, eine effektivere Behandlungsoption dar.

Zukünftige Arbeiten, die die Effektivität topischer Behandlungsoptionen bei Halsschmerz untersuchen, sollten auf die Hinzugabe aktiver Substanzen in der Studienmedikation verzichten. Des Weiteren empfehlen wir, dass zukünftige Studien sich besser an die Standards der Veröffentlichung halten.

## 8. Zusammenfassung

Halsschmerzen gehören zu den häufigen Beratungsanlässen in der Hausarztpraxis und sind zu circa 90% viral bedingt. Um nicht-indizierte Behandlungen mit Antibiotika zu vermeiden gibt es symptomatische Therapieoptionen. AMC / DCBA (Amylmetacresol und 2,4-Dichlorbenzylalkohol) ist eine nicht verschreibungspflichtige Wirkstoffkombination, die in Lutschtabletten (z.B. Strepsils®) enthalten ist. Die Wirkung ist antiseptisch und lokalanästhetisch.

Wir durchsuchten die Datenbanken Medline, Cochraine und EMBASE nach randomisiert kontrollierten Studien, in denen AMC / DCBA gegen Placebo oder andere lokale Behandlungsmethoden getestet wurde. Zwei Gutachter prüften unabhängig Relevanz, Einschlusskriterien und Bias der Studien. Aus den Daten der eingeschlossenen Studien wurden die gewichteten mittleren Differenzen der Schmerzreduktion berechnet.

Diese Metaanalyse fasst 3 RCTs mit insgesamt 660 Patienten zusammen und vergleicht AMC / DCBA (0,6 mg Amylmetacresol, 1,2 mg 2,4-Dichlorbenzylalkohol) mit wirkstofffreien Lutschtabletten bei der Behandlung von Halsschmerzen. Berechnet wurden die gewichteten mittleren Differenzen (SMD). Hauptstudienresultat war die Reduktion der Schmerzintensität von -1,04 Punkten (-1,28 bis -0,79;  $p < 0,00001$ ) nach 2 Stunden im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen auf einer 11-Punkte Ordinalskala, zum Vorteil für AMC / DCBA. Für die Nebenergebnisse wurden die Schmerzlinderung auf einer 7-Punkte-Skala von 0,89 (1,04 bis 0,73;  $p < 0,00001$ ) und die Linderung der Schluckbeschwerden auf der VAS100 von -0,90 (-1,06 bis -0,75;  $p < 0,00001$ ) nach 2h beobachtet, ebenfalls zugunsten von AMC / DCBA.

In beiden Gruppen berichteten 2 bis 16% der Probanden von Nebenwirkungen, welche meist mild und bezogen auf die eigentliche Atemwegsinfektion waren. 3 Patienten jedoch berichteten von Ulzerationen im Mund, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation kann jedoch nicht bewiesen werden [21-23].

## 9. Vorstellung der Ergebnisse

1. **Weckmann G, Chenot CF, Beule AG, Hauptmann-Voß A.**  
*Systematisches Review zur lokalen Behandlung akuter Halsschmerzen mit AMC/DCBA (Poster) 48. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Hamburg.18.-20.9.2014; 2014 Sept 18; Hamburg, In: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14degam109.  
<http://www.egms.de/en/meetings/degam2014/14degam109.shtml>*
2. **Weckmann G\*, Hauptmann-Voß A\*, Baumeister SE, Klötzer C, Chenot JF**  
*Efficacy of AMC/ DCBA lozenges for sore throat: A systematic review and meta-analysis (Artikel), International Journal of Clinical Practice, 2017; 71:e13002,  
<https://doi.org/10.1111/ijcp.13002>*  
\* geteilte Erstautorenschaft

## **10. Erklärung zum Eigenanteil der Veröffentlichung**

Die Arbeit wurde von der Abteilung für Allgemeinmedizin, Institut für Community Medicine der Universität Greifswald, unter Betreuung von Prof. Dr. med. J.F. Chenot durchgeführt.

Die Konzeption des Reviews und der Metaanalyse erfolgte durch Prof. Chenot, Frau Dr. Weckmann und mich.

Die systematische Literatursuche wurde von mir vorgenommen. Die Bewertung der Literatur führten Frau Dr. med. G. Weckmann und ich unabhängig voneinander als Gutachter durch. Die Handsuche nach unveröffentlichten Studien in entsprechenden Registern sowie die Kontaktaufnahme mit den Autoren erfolgten durch Frau Dr. Weckmann.

Eine Einhaltung der Leitlinien anhand des PRISMA -statement sowie AMSTAR wurden durch mich bewertet und dokumentiert. Die Analyse aller Daten und Informationen in dem Review-Manager (Rev-Man5.2) erfolgte durch Frau Dr. Weckmann und mich. Die statistische Auswertung wurde von Frau Dr. Weckmann und mir vorgenommen. Bei der Planung der statistischen Auswertung unterstützte uns Herr Dr. S.E. Baumeister.

Das Verfassen des Artikels erfolgte durch Frau Dr.med. Weckmann und mich mit Unterstützung von Prof. J.F. Chenot bei der Korrektur und wurde von allen Koautoren gegengelesen.

Das Verfassen der Promotionsarbeit erfolgte durch mich.

## 11. Literatur

1. Little P, et al. Predictors of suppurative complications for acute sore throat in primary care: prospective clinical cohort study. *BMJ*. 2013; 347: f6867
2. Wächtler H, Chenot JF, German Society of General Practice and Family Medicine. [Guidelines for the management of sore throat from the German Society of General Practice and Family Medicine]. *HNO*. 2011; 59: 480-4
3. Matthys J, et al. Differences among international pharyngitis guidelines: not just academic. *Ann Fam Med*. 2007; 5: 436-43
4. Coenen S, Francis N, Kelly M, et al. Are Patient Views about Antibiotics Related to Clinician Perceptions, Management and Outcome? A Multi-Country Study in Outpatients with Acute Cough *PLoS One* 2013; 8: e76691.
5. Van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med*. 2006; 4: 494-9
6. Thomas M, Del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract*. 2000; 50:817-20
7. Patient information leaflet Strepsils® original  
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1483078038588.pdf> (last accessed 01/31/2017)
8. Buchholz V, Leuwer M, Ahrens J, Foadi N, Krampf K, Haeseler G. Topical antiseptics for the treatment of sore throat block voltage-gated neuronal sodium channels in a local anaesthetic-like manner. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2009; 380: 161-8
9. Oxford JS, Lambkin R, Gibb I, Balasingam S, Chan C, Catchpole A. A throat lozenge containing amyl meta cresol and dichlorobenzyl alcohol has a direct virucidal effect on respiratory syncytial virus, influenza A and SARS-CoV. *Antivir Chem Chemother*. 2005; 16:129-34
10. Shephard A, Zybesari S. Virucidal action of sore throat lozenges against respiratory viruses parainfluenza type 3 and cytomegalovirus. *Antiviral Res*. 2015; 123: 158-62
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009; 6: e1000097
12. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 10
13. <http://www.crd.york.ac.uk/prospero> (last accessed: 01/31/2017)
14. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed: 01/31/2017)
15. <http://www.isrctn.com> (last accessed: 01/31/2017)
16. <https://www.clinicaltrialsregister.eu> (last accessed: 01/31/2017)
17. Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002; 21: 1539-58
18. <http://handbook.cochrane.org> (last accessed: 01/31/2017)
19. Schulz KF, Altman DG, Moher D and the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials* 2010; 11: 32
20. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 4 : 383 - 94
21. McNally D, Simpson M, Morris C, Shephard A, Goulder M. Rapid relief of acute sore throat with AMC/DCBA throat lozenges: randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2010; 64: 194-207
22. Wade AG, Morris C, Shephard A, Crawford GM, Goulder MA. A multicentre, randomised, double-blind, single-dose study assessing the efficacy of AMC/DCBA Warm lozenge or AMC/DCBA Cool lozenge in the relief of acute sore throat. *BMC Fam Pract*. 2011; 12: 6
23. McNally D, Shephard A, Field E. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of a single dose of an amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol plus lidocaine lozenge or a hexylresorcinol lozenge for the treatment of acute sore throat due to upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharm Sci*. 2012; 15: 281-94

24. Schachtel BP, Fillingim JM, Beiter DJ, Lane AC, Schwartz LA. Rating scales for analgesics in sore throat. *ClinPharmacolTher.* 1984; 36: 151-6
25. Little P. Upper respiratory tract infections. In: Warrel DA, Cox TM, Firth JD (ed.). *Oxford textbook of medicine*, 5<sup>th</sup> ed., Oxford University Press, 2010
26. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain.* 2000; 88: 287-94
27. Kieser M, Friede T, Gondan M. Assessment of statistical significance and clinical relevance. *Statistics in Medicine* 2013; 32. DOI:10.1002/sim.5634
28. Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 406-11
29. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain.* 2003; 4: 407-14
30. Kersten P, White PJ, Tennant A. Is the Pain Visual Analogue Scale Linear and Responsive to Change? An Exploration Using Rasch Analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e99485
31. Kellermann K. Persuasive question-asking. How question wording influences answers. Paper presented at the 80th Annual Meeting of the State Bar Association of California, 2007 September 27; Anaheim, California, USA. <http://www.kkcomcon.com/doc/kpqa.pdf> (last accessed 01/31/2017)
32. Chenot JF, Weber P, Friede T. Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. *BMC Fam Pract.* 2014; 15: 45
33. Wonnemann M, Helm I, Stauss-Grabo M, et al. Lidocaine 8 mg sore throat lozenges in the treatment of acute pharyngitis. A new therapeutic option investigated in comparison to placebo treatment. *Arzneimittel-Forschung* 2007; 57: 689-97
34. De Looze F, Russo M, Bloch M, et al. Efficacy of flurbiprofen 8.75mg spray in patients with sore throat due to an upper respiratory tract infection: A randomised controlled trial. *Eur J Gen Pract.* 2016; 2: 111-8
35. Russo M, Bloch M, De Looze F, Morris C, Shepard A. Flurbiprofen microgranules for relief of sore throat: a randomised, double-blind trial. *Br J Gen Pract* 2013; e149-55
36. Blagden M, Christian J, Miller K, Charlesworth A. Multidose flurbiprofen 8,75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomized double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres. *IJCP* 2002; 2: 95-100
37. Benrimoj SI, Langford JH, Christian J, Charlesworth A, Steans A. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75mg in the treatment of sore throat – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 2001; 21: 183-93
38. Herrera JL, Lyons MF 2nd, Johnson LF. Saliva: its role in health and disease. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10: 569-78
39. Farr BM, Gwaltney JM Jr. The problems of taste in placebo matching: an evaluation of zinc gluconate for the common cold. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 875-9
40. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol.* 2008; 59: 565-90
41. Greene CS, Goddard G, Macaluso GM, Mauro G. Topical review: placebo responses and therapeutic responses. How are they related? *J Orofac Pain.* 2009 Spring; 23: 93-107
42. Danchin MH, Roger S, Selvaraj G, et al. The burden of group A streptococcal pharyngitis in Melbourne families. *Indian J Med Res* 2004; 119 Suppl: 144-7.
43. Hartung-Brooks L. Sore throat: on continuing practice. *Ontario Cont Prac* 1190; 17:2-6.
44. Carapetis JR. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. [www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD\\_HEALTH/DP/Topic\\_2/paper\\_1.htm](http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/DP/Topic_2/paper_1.htm). 2005.
45. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar C. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4, Art. No: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub3.
46. Farrer F. Sprays and lozenges for sore throats, 2012; [safpj.co.za/index.php/safpj/article/download/2632/4120](http://safpj.co.za/index.php/safpj/article/download/2632/4120)
47. Wie lange noch unnötige Rachentherapeutika? *A-t* 2002;33:107

48. Wonnemann M, Helm I, Stauss-Grabo M, et al. Lidocaine 8 mg sore throat lozenges in the treatment of acute pharyngitis. A new therapeutic option investigated in comparison to placebo treatment. *Arzneimittelforschung* 2007; 57:689.
49. Busch R, Graubau HJ, Grünwald J, Schmidt M. Double-blind comparison of two types of benzocaine lozenges for the treatment of acute pharyngitis. *Arzneimittelforschung* 2010; 60:245.
50. Kagan G, Huddleston L, Wolstencroft P. Two lozenges containing benzocaine assessed in the relief of sore throat. *J Int Med Res* 1982; 10:443.
51. Chrubasik S, Beime B, Magora F. Efficacy of a benzocaine lozenge in the treatment of uncomplicated sore throat. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:571.
52. Cingi C, Songu M, Ural A, et al. Effects of chlorhexidine/benzylamine mouth spray on pain and quality of life in acute viral pharyngitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Ear Nose Throat J* 2010; 89:546.
53. Cingi C, Songu M, Ural A, et al. Effect of chlorhexidine gluconate and benzylamine hydrochloride mouth spray on clinical signs and quality of life of patients with streptococcal tonsillopharyngitis: multicentre, prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *J Laryngol Otol* 2011; 125:620.
54. Benrimoj, SI, et al. Efficacy and Tolerability of the Anti-inflammatory Throat Lozenge Flurbiprofen 8,75mg in the treatment of sore throat. *Clin Drug Investig.* 2001; 21(3):183-93. doi: 10.2165/00044011-200121030-00004.
55. Schachtel, BP, et al. Demonstration of dose response of Flurbiprofen lozenges with the sore throat pain model. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71(5):375-80.
56. Russo M, et al. Flurbiprofen microgranules for relief sore throat. *Br J Gen Pract.* 2013 Feb;63(607):e149-55. doi: 10.3399/bjgp13X663118.
57. Blagden, 2002; Multidose Flurbiprofen 8.75mg Lozenges in the treatment of sore throat: A randomised, double-blind, placebo-controlled Study in UK general practice centres
58. Shepard A.; Efficacy of flurbiprofen 8,75mg lozenges for streptococcal and non-streptococcal sore throat: pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies. *Int J Clin Pract.* 2014 <https://doi.org/10.1111/ijcp.12536>
59. Schapowal A, Berger D, Klein P, Suter A. Echinacea/sage or chlorhexidine/lidocaine for treating acute sore throats: a randomized double-blind trial. *Eur J Med Res* 2009; 14:406.
60. Shah SA, Sander S, White CM, Rinaldi M, Coleman CI. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 473–80.
61. Weckmann G, Hauptmann-Voß A, Baumeister SE, Klötzer C, Chenot JF. Efficacy of AMC/DCBA lozenges for sore throat: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2017; 71:e13002, DOI: 10.1111/ijcp.13002
62. Weckmann G, Chenot JF, Reber KC. Metaanalysen lesen und interpretieren: eine praktische Anleitung. *ZFA/ Z Allg. Med/* 2015; 91 (11).
63. Watt EE, Betts BA, Kotey FO, et al. Menthol shares general anesthetic activity and sites of action on the GABA(A) receptor with the intravenous agent, propofol. *Eur J Pharmacol* 2008; 590:120.
64. Hubbert M, Sievers H, Lehnfeld R, Kehrl W: Efficacy and tolerability of a spray with *Salvia officinalis* in the treatment of acute pharyngitis- a randomised, double-blind, placebo-controlled study with adaptive design and interim analysis. *Eur J Med. Res.* 2006 Jan 31;11 (1): 20-6
65. Lala II, Leech P, Montgomery L, Bhagat K. Use of a simple pain model to evaluate analgesic activity of ibuprofen versus paracetamol.. *East Afr Med J.* 2000 Sep;77(9):504-7.
66. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC and Baybutt RI. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics; *Clinical pharmacology and therapeutic*, 1988, 44(6), 704,
67. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The Diagnosis of Strep Throat in Adults in the emergency Room. *Med Decision Making* 1981; 146: 81-83.
68. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998; 158: 75-83.
69. <http://www.patientenleitlinien.de/Halsschmerzen/halsschmerzen.html> (last accessed: 30/04/2018)

70. Evans CE, McFarlane AH, Norman GR, et al. Sore throat in adults: Who sees a doctor? *Can Fam Physician* 1982, 28:453-8.
71. H.Wächtler, J.-F. Chenot, et al. Die Halsschmerz-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; HNO 2011; DOI 10.1007/s00106-011-2263-6
72. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Mildner R, Pusic MV, Al Othman MA. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Chochrane Database of systematic reviews* 2009, Issue 1.Art.No.:CD004872.DOI 10.1002/14651858.CD004872pub2.
73. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35: 113-25.
74. Hannaford PC, Simpson JA, Bisset AF, et al. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. *FamPract* 2005; 22:227-33



## 12. Anhänge zur Arbeit


### 12.1. PRISMA –Checkliste

	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	2, 6
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	6
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	6, 7
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6, 7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	6-7
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	In Methods Data extraction and analysis
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	In Methods

## Forsetzung PRISMA- Checkliste

	#	Checklist item	Reported on page #
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	6
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	In conclusions and discussion
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	6/7
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	8
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	7, table 1
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	9 (table risk of bias)
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	in results
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	summary of findings table
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	funnel plot
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	11 (Adverse Effects)
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	13, summary of findings table
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	Strengths and Limitations
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	Conclusion s/ Discussion
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	17– no funding

## 12.2. CONSORT- Checkliste

 <b>CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*</b>			
Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
<b>Randomisation:</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____

Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

## 12.3. GRADE

Tabelle: Summary of findings

AMC/DCBA lozenges compared with placebo lozenges for treatment of uncomplicated acute sore throat						
Patient or population: adults with uncomplicated acute sore throat, lasting less than 4 days Settings: ambulatory patients Intervention: lozenges containing AMC/DCBA Comparison: placebo lozenges						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	
	Assumed risk	Corresponding risk				
	placebo group	AMC/DCBA group				
<b>Primary outcome:</b> sore throat pain intensity (11-pt sore throat pain scale; STPI) 2 hours after start of treatment	The mean sore throat pain intensity ranged across control groups from -0.85 to -1.00 points on the STPI.	The standardized mean sore throat pain intensity in the intervention groups was lower, ranging from -1.75 to -2.07 on the STPI.	-0.60 (-0.75, -0.45)	734 (3)	moderate	
<b>Secondary outcome:</b> sore throat relief (7-pt sore throat relief scale; STRS) 2 hours after start of treatment	The mean sore throat pain relief ranged across control groups from 0.81 to 0.94 on the STRS.	The standardized mean sore throat pain relief in the intervention groups was higher, ranging from 1.70 to 2.06 on the STRS.	0.89 (0.73, 1.04)	732 (3)	moderate	
<b>Secondary outcome:</b> difficulty swallowing (VAS100) 2 hours after start of treatment	The mean difficulty swallowing ranged across control groups from -3.8 to -8.0 on the VAS100.	The mean difficulty swallowing in the intervention groups was lower and ranged from -13.4 to -19.2 on the VAS100.	-0.90 (-1.06, -0.75)	735 (3)	moderate	
<b>Secondary outcome:</b> throat numbness on a 5-pt. ordinal scale 2 hours after start of treatment	The mean throat numbness ranged across control groups from 1.54 to 1.64 on the 5-pt. throat numbness ordinal scale.	The mean throat numbness in the intervention groups was higher, ranging from 1.06 to 2.16 on the 5-pt. throat numbness ordinal scale.	0.59 (0.39, 0.78)	425 (2)	low	
*The basis for the assumed risk was the mean control group risk across studies. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk Ratio; SMD: standardized mean difference; STPI: sore throat pain intensity scale; VAS100: 100 mm visual analog scale; STRS: sore throat relief scale.						
GRADE Working Group grades of evidence <b>High quality:</b> Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. <b>Moderate quality:</b> Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. <b>Low quality:</b> Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. <b>Very low quality:</b> We are very uncertain about the estimate.						

#### **12.4. Wissenschaftliche Arbeit**

Gesine Weckmann\*, Anke Hauptmann-Voß,\* Sebastian E. Baumeister, Christine Klötzer ,  
Jean-Francois Chenot

*Efficacy of AMC / DCBA lozenges for sore throat: A systematic review and meta-analysis*

International Journal of Clinical Practice, 2017; 71:e13002, <https://doi.org/10.1111/ijcp.13002>

## Efficacy of AMC/DCBA lozenges for sore throat: A systematic review and meta-analysis

Gesine Weckmann<sup>1</sup> | Anke Hauptmann-Voß<sup>1</sup> | Sebastian E. Baumeister<sup>2,3</sup> |  
Christine Klötzer<sup>1</sup> | Jean-François Chenot<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Practice, Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Germany

<sup>2</sup>Division of Epidemiology, Department of Sport and Health Sciences, Technical University of Munich, Germany

<sup>3</sup>Institute for Community Medicine, SHIP/KEF Clinical-Epidemiological Research, University Medicine Greifswald, Germany

### Correspondence

Gesine Weckmann, Department of General Practice and Family Medicine, Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany.  
Email: [allgemeinmedizin@uni-greifswald.de](mailto:allgemeinmedizin@uni-greifswald.de)

### Summary

**Background:** Lozenges containing Amylmetacresol and 2,4-Dichlorobenzylalcohol (AMC/DCBA, eg Strepsils®) are marketed as a remedy for acute sore throat. This over-the-counter formulation has antiseptic and local anaesthetic qualities.

**Objectives:** The objective of this systematic review and meta-analysis is to evaluate the efficacy and safety of AMC/DCBA for the relief of pain associated with acute uncomplicated sore throat.

**Methods:** A systematic review of Literature was conducted using databases Medline, Embase and Cochrane to identify randomised controlled trials comparing AMC/DCBA against placebo or alternative local treatment options for acute uncomplicated sore throat. An additional hand search was performed. Two reviewers independently assessed citations for relevance, inclusion criteria and risk of bias. Meta-analysis was performed on included trials and standardised mean differences (SMD;  $d_{\text{Cohen}}$ ) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated.

**Results:** The literature search yielded 77 citations, 3 of which met the inclusion criteria. AMC/DCBA lozenges (0.6 mg Amylmetacresol, 1.2 mg 2, 4-Dichlorobenzylalcohol) were compared with unflavoured, non-medicated lozenges. The AMC/DCBA formulation additionally contained lidocaine in one and flavouring additives in another trial. A total of 660 adults participated in the included trials. Primary outcome was reduction in pain intensity against baseline, 2 hours after intervention compared with placebo group. Fixed effects meta-analysis resulted in a standardised mean difference in pain intensity of -0.6 (-0.75; -0.45) on an 11-point ordinal rating scale, favouring the AMC/DCBA lozenges. Secondary outcomes were sore throat relief, difficulty swallowing and throat numbness. No serious side effects were reported, whereas mild side effects like headache, cough, nasal congestion and irritation of the oral cavity, were reported in up to 16% of subjects in both groups. All included trials were sponsored by a manufacturer of AMC/DCBA containing lozenges.

**Conclusions:** Lozenges with AMC/DCBA can be a safe treatment option to relieve pain in patients with uncomplicated sore throat looking for local treatment options and valuing the modest additional effect compared with non-medicated lozenges. Registration: PROSPERO CRD42015008826.

Gesine Weckmann and Anke Hauptmann-Voß contributed equally to this work.

## 1 | INTRODUCTION

Over the course of one year, approximately 30% of the general population will experience at least one episode of sore throat mostly caused by viral infection. The majority of affected individuals do not seek medical attention and the natural course is usually self-limiting.<sup>1</sup> Although treatment with antibiotics may shorten the duration of symptoms in the small subgroup of patients with bacterial infections antibiotic stewardship and the relatively high prevalence of side effects warrant careful consideration.<sup>2,3</sup> Patient history, clinical examination, and the use of scoring systems to predict bacterial infections, have a limited reliability in identifying the small proportion of patients who will develop complications.<sup>4</sup> Because of decrease in the incidence of complications like rheumatic fever or post-streptococcal glomerulonephritis, most industrialised countries do not recommend preventive antibiotics.<sup>4-6</sup>

Perceived patient pressure is an important factor for antibiotic prescriptions.<sup>7</sup> Physicians tend to overestimate patients' preferences for treatment with antibiotics and patients desire antibiotics mainly because they expect pain relief.<sup>8,9</sup> Gargling with emollient fluids, drinking warm liquids and analgesic medications, are commonly used symptomatic treatment options.<sup>10</sup> Lozenges containing a combination of Amylmetacresol and 2, 4-Dichlorobenzylalcohol (AMC/DCBA) are marketed worldwide as over-the counter drug (OTC) for pain relief for sore throat.<sup>11</sup> Proposed mechanisms of action of AMC/DCBA are antiseptic (virucidal) as well as anaesthetic qualities, which have been demonstrated in *in vitro* studies.<sup>12-14</sup> Therefore, AMC/DCBA lozenges might be a useful option for symptom relief in patients with sore throat and might contribute to the reduction in antibiotic prescription for sore throat.

We have performed a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs) to assess the efficacy and safety of AMC/DCBA lozenges vs placebo lozenges for the treatment of acute uncomplicated sore throat pain in ambulatory patients. We will discuss the implications of our findings for current treatment practice in this group of patients.

### 1.1 | Review questions

- Are AMC/DCBA lozenges more effective than placebo in reducing throat pain in patients consulting for acute sore throat in ambulatory settings?
- How frequent and severe are side effects of AMC/DCBA lozenges?

## 2 | METHODS

This systematic review has been conducted according to the guidelines of the PRISMA statement<sup>(S1)</sup> and AMSTAR.<sup>15,16</sup> The review has been prospectively registered with the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO) CRD42015008826.<sup>17</sup>

### What's known

Non medicated Lozenges are a popular home remedy for sore throat. The emollient effects of lozenges are probably mediated by increased salivation. Various lozenges with pharmaceutically active substances with local anaesthetic effects or *in vitro* antimicrobials and antiviral effects are marketed for symptom relief in sore throat.

### What's new

This is the first quantitative summary of evidence from randomised clinical trials for effectiveness of local treatment of acute uncomplicated sore throat with AMC/DCBA lozenges. AMC/DCBA provided a modest additional effect compared with non-medicated lozenges and can be a safe treatment option to relieve pain in patients with uncomplicated sore throat.

### 2.1 | Data sources

We searched three electronic bibliographic databases for relevant publications: MEDLINE (PubMed), EMBASE and Cochrane (CENTRAL). We included studies published between 1966 and 20 September 2016. The search algorithm contained the following keywords and MeSH-terms: (Dichlorobenzylalcohol\* OR AMC DCBA OR cresol\* OR Neo Angin OR Strepsils) AND (pharyngitis OR tonsillitis OR rhinopharyngitis OR tonsillopharyngitis OR pharyngotonsillitis OR sore throat) NOT (tonsillectomy OR intubation OR postoperative OR autoimmune). Additionally, we performed a manual search in the reference lists of eligible papers and searched for unpublished trials in trial registries [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ISRCTN and EURACT.<sup>18-20</sup>

If necessary, investigators of included or unpublished trials were contacted by telephone or by e-mail to obtain additional information.

### 2.2 | Study selection

Our search strategy included all relevant published randomised controlled trials and reviews about the treatment of acute sore throat. We excluded articles that focused on sore throat caused by intubation or autoimmune diseases, pregnancy or chronic sore throat. Inclusion criteria were:

- randomised controlled trials
- patients with acute sore throat
- topical treatment with AMC/DCBA
- ambulatory setting
- sore throat probably caused by upper respiratory tract infection (URTI)

Exclusion criteria were:

- non-randomised, observational study designs
- postoperative patients



- probable causes of sore throat other than URTI
- allergy
- chronic respiratory diseases like asthma
- malignant disease
- pregnancy

We did not place restrictions on duration of application, duration of follow-up, publication language, year of publication, or study population characteristics.

Two independent reviewers (AHV, GW) screened titles and abstracts of publications using a standardised form. We excluded titles and abstracts that clearly did not meet the inclusion criteria. For those titles fulfilling inclusion criteria full-text articles were obtained. The reviewers resolved disagreements by consensus.

### 2.3 | Data extraction and analysis

We extracted information from the original reports into standardised forms. We did not have access to individual data and used summary data provided in the included publications. For all trials, the following data were extracted:

- Study characteristics: first author; year of publication; country of origin; funding source; study design and setting; duration of follow-up; number of randomised patients; number of patients analysed for each outcome; number of drop-outs with reason for discontinuation, registration in a public clinical trial registry.
- Population characteristics: inclusion and exclusion criteria; patient characteristics (eg, age, gender, race) underlying disease or condition; co-morbidities (eg, sleep apnea).

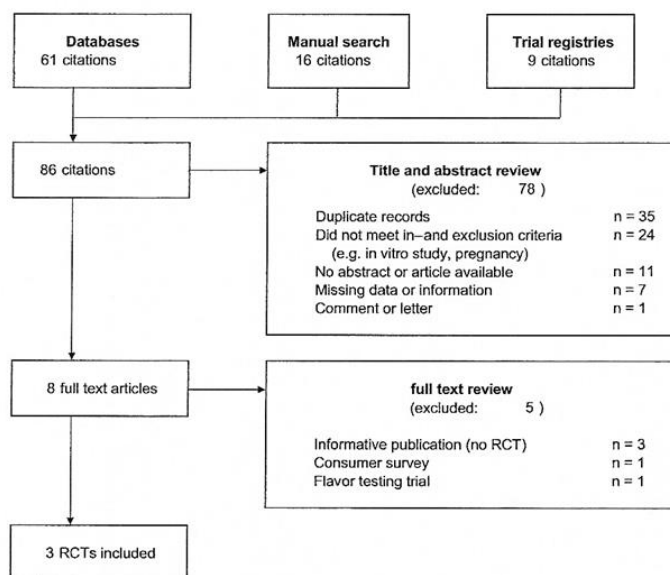
- Intervention characteristics: description of intervention, duration of treatment.
- Outcomes: Primary outcome sore throat pain intensity and secondary outcomes: sore throat pain relief, difficulty swallowing and throat numbness were recorded, including assessment methods and measurement characteristics. We collected quantitative data for each of the outcomes, details of their definitions and cut-offs for categorisations. We extracted data on any reported adverse events.

Standardised mean differences with confidence intervals were calculated, assuming fixed effects. All confidence intervals reported in this paper are 95% confidence intervals unless stated otherwise. Heterogeneity was quantified by calculating the  $I^2$  statistic.<sup>21</sup> Risk of selection, performance, detection, attrition, reporting and other bias of all included trials was assessed with the Cochrane bias assessment tool.<sup>22</sup> Publication bias was assessed by calculating funnel plots and identification of unpublished trials. Rigor of reporting was assessed according to the CONSORT statement for reporting randomised controlled trials.<sup>23</sup> Quality of evidence was appraised with GRADE.<sup>24</sup> All data were entered in and analysed with Review manager (RevMan) version 5.3.

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Search results and study selection

We identified 84 potentially relevant publications through database and hand search. A list of all citations is available on request. After screening of titles and abstracts, 8 publications were evaluated according to the eligibility criteria and included in our final analysis (Figure 1).<sup>25-27</sup> All included trials were financed by Reckitt Benckiser



**FIGURE 1** Flow diagram - Literature search results and study selection

Healthcare International (RB), manufacturer of AMC/DCBA containing lozenges.<sup>25-27</sup> The search and selection process is displayed in Figure 1.

We conducted a separate search of trial registries, using the key words "Amylmetacresol AND adults" or "Dichlorobenzylalcohol AND adults." We identified 6 RCTs from the EURACT and 1 RCT from the ISRCTN clinical trial registry.<sup>19,20</sup> The trial identified from the ISRCTN registry, was explicitly labelled as published by Wade 2011. Of the remaining 6 trials, 3 trials were probably identical with McNally 2010, Wade 2011 and McNally 2012, which suggests that Wade 2011 was registered in both the ISRCTN and EURACT registries(S2).

3 trials were unpublished and no results of these trials were documented in the registries<sup>26</sup>. One of these 3 unpublished trials was conducted between 2012 and 2015 sponsored by Cassella-med GmbH & Co. KG (Gereonsmühlengasse, Cologne, Germany), of Klosterfrau Healthcare Group, a German pharmaceutical manufacturer and marketing partner of RB until 2014.<sup>26</sup> We contacted the trial contact person in January 2015 to inquire if the trial had been published and to ask for detailed information to include the trial in our meta-analysis. We received information that the results of the trial were being analysed and publication was expected in 2016.<sup>29</sup> No further information on the results of the trial was provided, so that we could not include this unpublished trial in our meta-analysis.

We have no information on the results of the other 2 unpublished trials. All unpublished randomised controlled trials were sponsored by RB except for the aforementioned trial sponsored by Cassella.

### 3.2 | Study characteristics and assessment of reporting

The characteristics of the included trials are summarised in Table 1. A total of 661 patients were included in the 3 eligible RCTs. In all RCTs, lozenges containing 0.6 mg AMC and 1.2 mg DCBA were applied in the intervention group, whereas the control group was treated with placebo lozenges without AMC/DCBA or other active substances. In one of the trials (Wade 2011) cooling or warming flavours were added to the treatment lozenges, while no flavour was added to the placebo lozenges.<sup>26</sup> The study medication in the intervention group of one of the trials (McNally 2012), contained lidocaine in addition to AMC/DCBA while the placebo lozenges contained neither AMC/DCBA nor Lidocaine.<sup>27</sup> This McNally 2012 study had a smaller number of subjects than the other studies, while the results of this study tended to be similar in magnitude and direction to the results of the other included studies (Figures 2C and A, Tables S3, Table S4a, S4b, S4c, S4d).

We conducted a sensitivity analysis by calculating the results of the meta-analysis without inclusion of the McNally 2012 study with lidocaine-containing intervention medication. This sensitivity analysis indicated no significant differences in magnitude or direction of the meta-analysis results when omitting the results of this trial (Table S4a, S4b, S4c, S4d).

All studies included had similar in- and exclusion criteria.<sup>25-27</sup> Main inclusion criteria were sore throat with confirmed tonsillopharyngitis with duration of  $\leq 4$  days before inclusion, probably caused by URTI and with sore throat pain intensity  $\geq 6$  on the 11-point throat soreness

scale (TSS).<sup>30</sup> Main exclusion criteria were known allergy to the study medication, chronic respiratory diseases and recent use of analgesics. The Wade 2011 trial did not describe exclusion criteria.

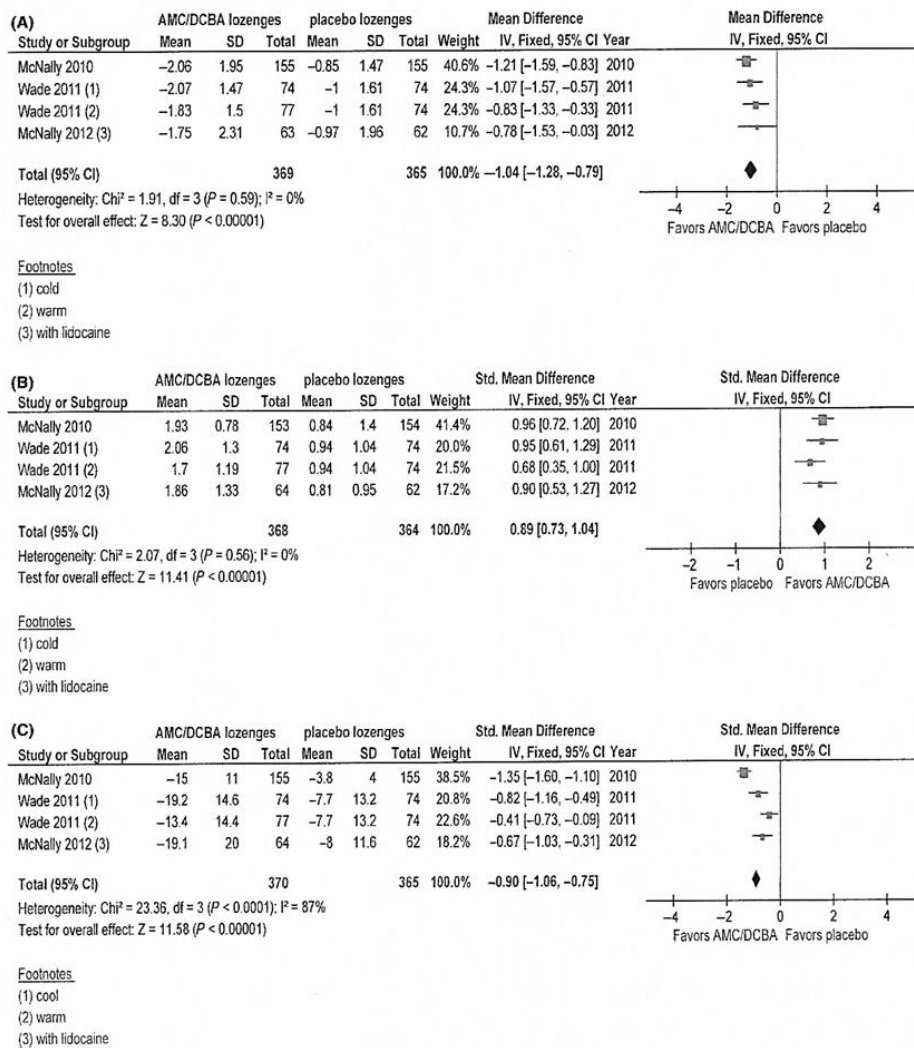
The reporting did not fully adhere to stipulations of the CONSORT statement.<sup>23</sup> Setting, study population, data allowing assessment of selection bias and limitations of the trials were not sufficiently reported.<sup>23,25-27</sup> Patients were recruited in ambulatory care settings and by advertisements in the United Kingdom, but it remains unclear if these "primary care investigational sites" were general practice surgeries, or linked to a commercial clinical trials company. Additionally, it is not reported whether patients received an incentive for participation and completion of the study. Limitations of the trials were not discussed at all or only incompletely in 2 of the 3 included trials. A patient flow chart as stipulated by the CONSORT statement was available for 2 of the 3 trials (McNally 2010, Wade 2011).<sup>23,25,26</sup> In 2 of the trials (Wade 2011, McNally 2012) no screening failures were reported, but a several patients who did not meet the inclusion criteria were randomised and included in the intention-to-treat analysis of these trials (Table 1).<sup>26,27</sup> As McNally 2010 only reported treatment effects calculated with per-protocol data, we asked for additional information, but this request remained unanswered. All included trials reported patient characteristics (age, sex) of eligible patients, but not of drop-outs.<sup>25-27</sup> Patient characteristics including throat soreness at baseline and medical history were similar in intervention and control groups of the trials, but Wade 2011 did not report on baseline symptom severity for any symptom or group and the other two trials reported incompletely. There was some imbalance of male trial participants in the McNally 2012 trial, with 33% males in the intervention vs 58% in the control group.<sup>27</sup> Concomitant disease was not reported by Wade 2011 and McNally 2012.<sup>26,27</sup>

McNally 2010 reported concomitant medication in 52% of the treatment and 60% of the placebo group, including anti-histamines and 1 patient (0.6%) in each group taking systemic antibiotics.<sup>25</sup> McNally 2012 reported that 56% of the treatment group vs 42% placebo group used concomitant non-analgesic medication, including included one patient in the treatment group taking the NSAID etodolac for rheumatoid arthritis.<sup>27</sup> Acetaminophen was allowed as rescue medication in one of the trials (McNally 2010). The average consumption of rescue medication was 2 doses within 24 hours after the start of intervention and 5 doses within 96 hours after treatment begin and no significant difference in consumption was found between intervention and placebo groups. Wade 2011 provided no information on rescue or concomitant medication.<sup>26</sup>

Risk of bias of all included trials was assessed with the Cochrane bias assessment tool and is reported in Table 2.<sup>22</sup> Risk of bias was generally low in all trials, but an unclear risk of bias was found for allocation concealment in the McNally 2010 and 2012 trials and for blinding of participants in all trials. Incomplete outcome data and selective reporting bias were high in the Wade 2011 trial and unclear in McNally 2012. An unclear risk of "other bias" was found in all included trials because of possible publication bias based on funding by the manufacturer of AMC/DCBA lozenges in combination with the unpublished trials identified through literature search.

**TABLE 1** Characteristics of included trials

References	Number of Participants	Age mean (inclusion criteria)	Sex(% male)	Ethnic back-ground(% caucasian)	Setting(Country)	Treatment	Comparison	Follow up	Dropouts
McNally 2010	310	36 (18-76)	32%	98%	United Kingdom	AMC 0.6 mg/DCBA 1.2 mg lozenge	unflavoured sugar based lozenge	2 h, 24 h, 3 d	Intervention group (n = 3): mouth ulcer (n = 1) lost to follow-up (n = 1) withdrew, lack of time after 1h (n = 1) Placebo group (n = 2): vomiting (n = 1) throat pain increase (n = 1)
Wade 2011	225	32 (16-75)	42%	97%	United Kingdom	AMC 0.6 mg/DCBA 1.2 mg cool(1) or warm (2) lozenge	unflavoured sugar based lozenge	120 min	Excluded from per protocol analysis: intervention group cool (n = 10) throat soreness < 6 (n = 8) Missing assessment (n = 2) intervention group warm (n = 2); throat soreness < 6 (n = 1) wrong assessment time (n = 1) placebo group (n = 10) throat soreness < 6 (n = 10)
McNally 2012	126	32 (18-75)	41%	98%	United Kingdom	AMC 0.6 mg/DCBA 1.2 mg + lidocaine 10 mg lozenge	unflavoured sugar based lozenge	2 h, 1-3 d	Drop-outs reported: intervention group (n = 0) placebo group (n = 0) Excluded from per protocol analysis (n = 16): no differentiation between intervention and placebo groups: throat soreness < 6 (n = 4) wrong assessment time (n = 1) no UPTI (n = 5) difficulty swallowing ≤ 50 mm (VAS100) at screening (n = 6) swollen throat ≤ 33 mm (VAS100) at screening (n = 5)



**FIGURE 2** Forest plots for primary and secondary outcomes (A) sore throat pain intensity as measured with the 11-pt Throat Soreness Scale (TSS); (B) sore throat pain relief on the 7-pt sore throat relief scale; (C) difficulty swallowing on a 100 mm visual analogue scale (VAS)

**TABLE 2** Risk of bias of included trials

Reference	adequate sequence generation	allocation concealment	blinding of participants and personnel	blinding of outcome assessment	incomplete outcome data	selective reporting	other bias
McNally et al 2010	low	unclear	unclear	low	low	low	Unclear
Wade et al 2011	low	low	low	unclear	high	high	unclear
McNally et al 2012	low	unclear	unclear	low	unclear	unclear	high

No indication for publication bias was detected in the funnel plot (Table S5).

## 4 | META-ANALYSIS

### 4.1 | Primary outcome

All included trials included sore throat pain intensity as a primary outcome. We pooled the results of the included trials for the primary outcome of sore throat after 2 hours as measured with the 11-point ordinal TSS, with 0 meaning no sore throat and 10 meaning maximum sore throat. One of the trials (Wade 2011) did not report baseline values of the outcomes. The reported mean sore throat pain intensity calculated from the other trials was 7.15 points before the start of treatment.<sup>25-27,30</sup> 120 minutes after start of treatment, the weighted mean sore throat pain reduction on this scale was -1.92 (-1.78 to -2.06) in the treatment group and -0.95 (-0.85 to -1.03) in the placebo group respectively. Meta-analysis showed a standardised mean difference of -0.60 (-0.75 to -0.45) in the treatment group compared with the placebo group and this difference was statistically significant ( $P < .00001$ ) (Figure 2A). We did not find indication of heterogeneity in effect estimates ( $I^2=0\%$ ).

### 4.2 | Secondary outcomes

#### 4.2.1 | Sore throat relief

All included trials reported about sore throat relief after 2 hours. Sore throat relief was measured with a 7-point categorical sore throat relief scale,<sup>30</sup> where 0 signifies no sore throat relief and 6 complete sore throat relief. By default, the initial measurement was deemed 0. Mean absolute sore throat relief scores were 1.90 and 0.87 in treatment and placebo groups, respectively. This is equivalent with mild relief on the scale in the treatment group and slight relief in the placebo group.

Standardised mean difference in sore throat pain relief at 120 minutes was with 0.89 (1.04, 0.73;  $P < .00001$ ) points significantly higher in the treatment group compared with the placebo group, as depicted in Figure 2B. Calculated heterogeneity was low.

#### 4.2.2 | Difficulty swallowing

Difficulty swallowing after 2 hours was measured with a visual analogue scale (VAS 100) in all included trials with 0 representing swallowing not difficult and 100 very difficult. Baseline characteristics were not reported in one of the publications (Wade 2011). Before treatment, difficulty swallowing was measured as 67.1 and 66.0 at baseline in intervention and control groups, respectively as calculated from the other trials. 120 minutes after the start of treatment, mean difficulty swallowing in the treatment and placebo group had decreased with -16.2 and -6.1, respectively on the VAS 100 scale with a standardised mean difference of -0.90 (-1.06, -0.75;  $P < .00001$ ), favouring the treatment group. A forest plot with comparison of results

for change in difficulty swallowing is represented in Figure 2C. The heterogeneity was high for this outcome ( $I^2$  87%), but needs to be interpreted with caution.

### 4.2.3 | Throat numbness

Wade 2011 and McNally 2012 reported on throat numbness, measured with a 5-pt. categorical scale from 1 representing none to 5 representing complete numbness. Baseline throat numbness was not reported in both publications, so that only relative improvement could be evaluated. Mean increase in throat numbness was 2.05 in the treatment and 1.59 in the placebo group at 2 hours after start of treatment. Standardised mean difference was 0.59 (0.39, 0.78;  $P < .00001$ ) in favour of AMC/DCBA at 2 hours after the start of treatment (Table S3). A summary of findings table for the meta-analysis is available in Table S6.

### 4.2.4 | Other reported outcomes

2 trials reported on onset of anaesthesia with a median onset after 45 minutes (15 to 780 ns) in McNally 2010 and 30 minutes in McNally 2012. Meta-analysis was not possible because of incomplete reporting. For the outcomes throat numbness and sore throat relief, McNally 2012 reports maximum results at 15 minutes after treatment begin. All trials reported on significant subjective improvement of the general condition in patients in the treatment group compared with the placebo group on different dimensions of consumer questionnaires.<sup>25,26</sup> Aggregation of these data for these outcomes was not attempted, because of lack of comparable measurement methods and incomplete reporting of data where there was overlap (Wade 2011).<sup>25-27</sup> In the McNally 2010 trial, the subjects were questioned for freedom of symptoms after 24, 48 and 72 hours. After 24 hours, the difference between placebo and treatment groups was not significant. After 48 and 96 hours, 16% and 35% of subjects in the treatment group vs 6% and 10% in the placebo group were free from symptoms and these differences were statistically significant.<sup>25</sup> McNally (2012) found a significant improvement of throat swelling of -8.8 (-15.3 to -2.2;  $P < .0001$ ) on a VAS 100 swollen throat scale, with 0 meaning not swollen and 100 very swollen.<sup>27</sup> Additionally, McNally (2010) found a significant improvement in eating and speaking in the treatment vs placebo group.<sup>25</sup> Wade reported on the emotional benefit as reported in a questionnaire with of 52 and 58% of subjects in cold and warm treatment groups reporting benefit compared with 19% in the placebo group ( $p < .00001$ ).<sup>26</sup>

## 5 | ADVERSE EFFECTS

All included trials reported adverse events, which varied from 2%-16%, and did not differ significantly between intervention and control group in any of these trials. Most reported side effects were mild and could be attributed to the URTI.<sup>31</sup> Examples are headache, earache, cough, chills, pyrexia and nasal congestion.<sup>25-27</sup> However, 3 events of mouth ulceration were reported in the treatment group by McNally

(2010), one of which severe and probably related to the study medication, one mild and possibly related<sup>25</sup> and a possibly related case of tongue ulceration in the control group.<sup>25</sup> Apart from this, no clinically significant related side effects or serious adverse events were reported in the intervention group of any of the trials.<sup>25-27</sup>

## 6 | DISCUSSION

### 6.1 | Summary of main results

This meta-analysis summarises 3 RCTs with 660 subjects, comparing AMC/DCBA with non-medicated lozenges for treatment of sore throat. A standardised mean difference on the main outcome of reduction in sore throat pain on an 11-pt. pain scale after two hours of  $-0.60$  ( $-0.75$  to  $-0.45$ ;  $P < .00001$ ) was observed. For the secondary outcomes sore throat relief on a 7-pt. scale SMDs of  $0.89$  ( $1.04$ ,  $0.73$ ;  $P < .00001$ ) and difficulty swallowing on an 11-pt. scale a SMD of  $-0.90$  ( $-1.06$ ,  $-0.75$ ;  $P < .00001$ ) was observed after 2 hours. In both groups 2-16% of subjects reported adverse events, which were mostly mild and could be attributed to the underlying URTI, but in 2 patients with mouth ulcers a relation with the study medication could not be ruled out.<sup>25-27</sup>

### 6.2 | Meaning of the results and comparison with other topical treatments

The reported SMD of  $0.60$  for throat soreness corresponds to an average pain reduction in  $1.9$  pt. on the 11-pt. pain scale in the intervention group after 2 hours. This is slightly below the estimated minimum value considered as clinically important pain reduction in acute pain of  $\geq 2$  pt. on an 11-pt. pain scale.<sup>32,33</sup> The control group also showed an average reduction in  $0.95$  pt. on the 11-pt. pain scale. Albeit this is statistically significant lower than in the intervention group this is less than the  $2$  pt. considered clinically important. The difference in pain reduction between AMC/DCBA and non-medicated lozenges might be imperceptible for most people suffering from sore throat. The effect sizes of the favourable effects of AMC/DCBA compared with placebo for the other outcomes were  $1.90$  and  $0.87$  (SMD  $0.89$ ) on the 7-pt throat pain relief scale and  $-11\%$  reduction in difficulty swallowing on the VAS100. This is lower, than the threshold of  $33\%$  or ca.  $30$  mm considered significant in postoperative pain.<sup>34-36</sup> Although no studies on the threshold of clinically significant pain reduction pain in acute sore throat have been conducted, it is unlikely that the effect size in acute sore throat is smaller than for other kinds of acute pain.

For some of the other reported outcomes not evaluated in all studies, a significant subjective benefit was reported compared with placebo.<sup>26</sup> Since this is not a standard outcome in trials evaluating the effectiveness of sore throat relief, the meaning of this finding remains unclear given the small benefit observed with established outcomes. Additionally, the single question assessing betterment is not validated and could be interpreted as suggestive ("At 2 hours post dose, do you feel any better than before you took the throat lozenge?")<sup>37</sup>

All included trials measured pain relief for up to 2 hours after treatment begin. Only McNally 2010 reported about subjective freedom

from symptoms at 24, 48 and 72 hours after treatment begin and found a significant difference between treatment and placebo groups at 48 and 72 hours with  $16$  and  $35\%$  of the treatment vs  $6$  and  $10\%$  of the placebo group reporting no symptoms.<sup>25</sup>

The included trials reported 2-16% mostly mild adverse effects. The incidence of adverse effects did not differ significantly between intervention and control groups. No clinically significant related side effects or serious adverse effects were reported.

Several other topical treatment options for sore throat are available and have similar effect on pain reduction. Ambroxol is a substance with local anaesthetic properties, available as lozenge. A meta-analysis on the efficacy of ambroxol as a topical treatment of sore throat vs placebo lozenges showed a difference in pain reduction in SMD  $-0.11$  (CI  $-0.15$ ;  $-0.07$ ) for  $20$  mg ambroxol after 3 hours.<sup>38</sup> At the end of the first day  $69\%$  in the ambroxol group and  $53\%$  in the Placebo group reported a good or very good efficacy.<sup>38</sup> Another option for local treatment of sore throat is flurbiprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, available as spray or lozenge. A trial on the efficacy of lozenges containing the local anaesthetic lidocaine, found a significant difference in sore throat pain relief compared with placebo with  $38\%$  in the treatment group against  $12\%$  in the placebo group showing a  $\geq 50\%$  improvement in pain relief.<sup>39</sup> One study assessing the effectiveness of a flurbiprofen spray compared with non-medicated spray, reported a statistically significant average pain reduction (intervention  $-1.82$ , control  $-1.13$  points on the STIS) in a similar range as in our review of AMC/DCBA in both groups.<sup>40</sup> 5 other trials reported statistically significant benefit for flurbiprofen lozenges compared with placebo lozenges. The reported efficacy on the 11-pt- ordinal sore throat scale, was  $-1.01$  and  $-2.14$  for flurbiprofen vs  $-0.45$  and  $-1.65$  for placebo lozenges.<sup>41-43</sup>

All these RCTs of different topical treatments report a statistically significant small effect size of pain relief compared with placebo. Consistently, a significant proportion of patients in the placebo group also reported improvement. The non-medicated lozenges serving as comparisons for lozenges containing a pharmaceutically active substance cannot be regarded as an inert placebo intervention. The emollient effects of lozenges are probably mediated by increased salivation.<sup>44</sup> There sucking lozenges in general might be beneficial to soothe sore throat and the benefits of medicated lozenges are underestimated.

### 6.3 | Strengths and limitations

#### 6.3.1 | Limitations of the trials

Recruitment setting was described incompletely and some of the patients were recruited via advertisements, so that selection bias cannot be ruled out. This is a possible limitation for generalising the finding to patients seen in general practice which might be sicker than those included in the trials. A patient flowchart was missing in McNally 2012 and not all trials report on number of patients screened for inclusion and on drop-outs. One trial (Wade 2011) did not report absolute baseline values for any of the outcomes and only reported relative changes to the unreported baseline values. The control group in this

trial had less smokers, than the treatment group, with 15% and 26%, respectively but this is unlikely to have changed the direction of the results. Additionally, the mean duration of sore throat in the control group was reported to be  $3.6 \pm 7.1$  days, which is implausible, since one of the inclusion criteria was sore throat with duration of less than four days. Reporting on disease severity was incomplete and Wade 2011 and McNally 2012 included patients who did not meet inclusion criteria in their ITT analyses. Exclusion of patients using antibiotic or antihistaminic co-medication was incomplete. In one of the trials acetaminophen was allowed as rescue medication, but failed to report on the differences in use of this rescue medication in both treatment and placebo groups.<sup>24</sup> It is therefore possible that analgesic co-medication might have influenced results.

In one of the trials AMC/DCBA was combined with lidocaine in the treatment lozenges, whereas the placebo lozenge contained no active ingredient.<sup>27</sup> The positive effects of the intervention treatment were not as strong as in the other 2 trials, where no co-medication was included in the AMC/DCBA lozenge. Inhibition of the effects of AMC/DCBA by concurrent application of lidocaine cannot be ruled out, especially as the analgesic effect of AMC/DCBA is at least partly mediated by blockage of voltage gated sodium channels, which parallels the mechanism of action of lidocaine, which also targets these channels.<sup>12,45</sup> All of the included trials used non-medicated unflavoured lozenges were used in the control group, while the lozenges in the some of the treatment groups (Wade 2011) were flavoured.<sup>26</sup> AMC/DCBA has a distinct taste, so that blinding was impaired in this respect and it cannot be ruled out that the taste difference had an influence on patients' evaluation of the treatment effect.<sup>26,46-48</sup> This is especially important as subjective measures were used for the evaluation of the treatment effect. Furthermore, all included RCTs were sponsored by the manufacturer of AMC/DCBA. The included trials focused on pain relief after 2 hours and two of the trials extended their follow-up to 72 hours, whereas the average duration of acute sore throat is 6 to 8 days.<sup>49</sup> The effect of local treatment with lozenges is expected to wear off after a few hours, so that repeated sucking of lozenges is needed for sustained pain relief. Interestingly, McNally 2012 reported maximum throat numbness and sore throat relief at 15 minutes post-dose and the median onset of anaesthesia was reported at 30 minutes in this trial. Therefore, treatment with oral analgesics might be a better option for patients with systemic symptoms like fever and headache, because of the longer lasting analgesic effect and systemic symptom relief.<sup>38</sup> It is noteworthy that the package insert limits the use of AMC/DCBA to 3 days without consulting a physician.<sup>11</sup>

### 6.3.2 | Limitations of the review

The results of our analysis are limited by several factors. We had to rely on published aggregated data and had no access to individual patient data for the analysis. For one of the trials (McNally 2010), only treatment effects calculated with per-protocol data were reported. Intention-to-treat analysis based on the reported data resulted in a slightly less favourable difference for the treatment group, but the result was still statistically significant. Our request for more data was not

successful. The treatment lozenge in one trial contained lidocaine and indirect comparison or correction for this effect was not attempted.<sup>27</sup> Although the funnel plot is not suggestive for publication bias, this result should be interpreted with caution because of the small number of trials included in the analysis. We identified 3 unpublished trials in public study registries from which we have no information on the results. All identified published and unpublished randomised controlled trials have been sponsored by manufacturers of AMC/DCBA containing lozenges.

## 7 | CONCLUSIONS

Lozenges with AMC/DCBA can be a safe treatment option to relieve pain in patients with uncomplicated sore throat valuing the modest additional effect compared with non-medicated lozenges.

## 8 | IMPLICATIONS FOR RESEARCH

Because of the small, but robust effects found in the meta-analysis and because of several completed, yet unpublished RCTs, we do not expect further research on short term effectiveness of AMC/DCBA to yield significantly different results with major relevance for treatment of patients with uncomplicated sore throat. Future trials on the effectiveness of topical treatments for sore throat should avoid the uncontrolled addition of pharmaceutically active ingredients in the study medication. In planning follow-up time, the average duration of the underlying condition should be taken into account. Future trials should adhere better to standards of reporting.

### AUTHOR CONTRIBUTION

AHV, GW and JFC were responsible for the study design. Literature search and data extraction have been performed by AHV, GW and CK. Statistical analysis was done by SB, AHV and GW. All authors drafted and reviewed the manuscript.

### DISCLOSURES

The authors declare that they have no proprietary, financial, professional or other personal interest of any nature or kind in any product, service and/or company that could be construed as influencing the position presented in this paper.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Ms Annkathrin Haase for reviewing the manuscript.

### ORCID

Gesine Weckmann  <http://orcid.org/0000-0003-2117-2154>



## REFERENCES

- Hannaford PC, Simpson JA, Bisset AF, et al. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: Results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. *Fam Pract.* 2005;22:227-233.
- Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18:CD000023.
- van der Velden AW, Bell J, Sessa A, Duerden M, Altiner A. Sore throat: Effective communication delivers improved diagnosis, enhanced self-care and more rational use of antibiotics. *Int J Clin Pract Suppl.* 2013;180:10-16.
- Little P, Stuart B, Hobbs FD. Predictors of suppurative complications for acute sore throat in primary care: Prospective clinical cohort study. *BMJ.* 2013;347:f6867.
- Wächter H, Chenot JF. German society of general practice and family medicine. [Guidelines for the management of sore throat from the German society of general practice and family medicine]. *HNO.* 2011;59:480-484.
- Matthys J, De Meyere M, van Driel ML, De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: Not just academic. *Ann Fam Med.* 2007;5:436-443.
- Coenen S, Francis N, Kelly M, et al. Are patient views about antibiotics related to clinician perceptions, management and outcome? A multi-country study in outpatients with acute cough. *PLoS ONE.* 2013;8:e76691.
- Van der Horst HE, Berger MY. Patients expect antibiotics. Or not? A folie a deux. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156:A4390.
- van Driel ML, de Sutter A, Deveugele M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med.* 2006;4:494-499.
- Thomas M, del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract.* 2000;50:817-820.
- Patient information leaflet Strepsils® original. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1483078038588.pdf> Accessed January 31, 2017
- Buchholz V, Leuwer M, Ahrens J, Foadi N, Krampfl K, Haeseler G. Topical antiseptics for the treatment of sore throat block voltage-gated neuronal sodium channels in a local anaesthetic-like manner. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2009;380:161-168.
- Oxford JS, Lambkin R, Gibb I, Balasingam S, Chan C, Catchpole A. A throat lozenge containing amyl meta cresol and dichlorobenzyl alcohol has a direct virucidal effect on respiratory syncytial virus, influenza A and SARS-CoV. *Antivir Chem Chemother.* 2005;16:129-134.
- Shephard A, Zybesari S. Virucidal action of sore throat lozenges against respiratory viruses parainfluenza type 3 and cytomegalovirus. *Antiviral Res.* 2015;123:158-162.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA group. preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
- Booth A, Clarke M, Dooley G, et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev.* 2012;1:2. <http://www.crd.york.ac.uk/prospere>.
- United States National Institutes of Health (NIH), National Library of Medicine (NLM). <https://clinicaltrials.gov/>.
- ISRCTN registry, United Kingdom. <http://www.isrctn.com>.
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR). <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
- Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21:1539-1558.
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials.* 2010;11:32.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;4:383-394.
- McNally D, Simpson M, Morris C, Shephard A, Goulder M. Rapid relief of acute sore throat with AMC/DCBA throat lozenges: Randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2010;64:194-207.
- Wade AG, Morris C, Shephard A, Crawford GM, Goulder MA. A multicentre, randomised, double-blind, single-dose study assessing the efficacy of AMC/DCBA Warm lozenge or AMC/DCBA Cool lozenge in the relief of acute sore throat. *BMC Fam Pract.* 2011;12:6.
- McNally D, Shephard A, Field E. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of a single dose of an amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol plus lidocaine lozenge or a hexylresorcinol lozenge for the treatment of acute sore throat due to upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15:281-294.
- Cassella med, Klosterfrau Healthcare Group. <http://www.klosterfrau.de/unternehmen/klosterfrau-healthcare-group.html> Accessed: 31 January 2017.
- Klosterfrau Healthcare Group. Personal communication Dr. Christian Nauert, January 26 2016.
- Schachtel BP, Fillingim JM, Beiter DJ, Lane AC, Schwartz LA. Rating scales for analgesics in sore throat. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;36:151-156.
- Little P. *Upper respiratory tract infections.* In: Warrel DA, Cox TM, Firth JD (ed) Oxford textbook of medicine, 5th ed., Oxford University Press, 2010.
- Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain.* 2000;88:287-294.
- Kieser M, Friede T, Gondan M. Assessment of statistical significance and clinical relevance. *Stat Med.* 2013;32:doi:10.1002/sim.5634
- Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically important changes in acute pain outcome measures: A validation study. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25:406-411.
- Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: A reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain.* 2003;4:407-414.
- Kersten P, White PJ, Tennant A. Is the pain visual analogue scale linear and responsive to change? An exploration using rasch analysis. *PLoS ONE.* 2014;9:e99485.
- Kellermann K. Persuasive question-asking. How question wording influences answers. Paper presented at the 80th Annual meeting of the state bar association of California, 2007 September 27; Anaheim, California, USA. <http://www.kkcomcon.com/doc/kpqa.pdf> Accessed January, 01 2017.
- Chenot JF, Weber P, Friede T. Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: A meta-analysis. *BMC Fam Pract.* 2014;15:45.
- Wonnemann M, Helm I, Stauss-Grabo M, et al. Lidocaine 8 mg sore throat lozenges in the treatment of acute pharyngitis. A new therapeutic option investigated in comparison to placebo treatment. *Arzneimittelforschung.* 2007;57:689-697.
- De Looze F, Russo M, Bloch M, et al. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg spray in patients with sore throat due to an upper respiratory tract infection: A randomised controlled trial. *Eur J Gen Pract.* 2016;2:111-118.
- Russo M, Bloch M, De Looze F, Morris C, Shepard A. Flurbiprofen microgranules for relief of sore throat: A randomised, double-blind trial. *Br J Gen Pract.* 2013;e149-e155.
- Blagden M, Christian J, Miller K, Charlesworth A. Multidose flurbiprofen 8.75 mg lozenges in the treatment of sore throat: A randomized



- double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres. *IJCP*. 2002;2:95-100.
43. Benrimoj SI, Langford JH, Christian J, Charlesworth A, Steans A. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest*. 2001;21:183-193.
44. Herrera JL, Lyons MF, Johnson LF. Saliva: Its role in health and disease. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10:569-578.
45. Carterall WA. *Molecular mechanisms of gating and drug block of sodium channels*. In: Bock G, Goode JA (eds.). Sodium channels and neuronal hyperexcitability. Novartis Foundation Symposium 241. John Chichester, UK: Wiley & Sons Ltd, 2001:206-225.
46. Farr BM, Gwaltney JM Jr. The problems of taste in placebo matching: An evaluation of zinc gluconate for the common cold. *J Chronic Dis*. 1987;40:875-879.
47. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: Recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:565-590.
48. Greene CS, Goddard G, Macaluso GM, Mauro G. Topical review: Placebo responses and therapeutic responses. How are they related? *J Orofac Pain*. 2009;23:93-107.
49. Lindbaek M, Francis N, Cannings-John R, et al. Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: Cohort study. *Scand J Prim Health Care*. 2006;24:93-97.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

**How to cite this article:** Weckmann G, Hauptmann-Voß A, Baumeister SE, Klötzer C, Chenot J-F. Efficacy of AMC/DCBA lozenges for sore throat: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2017;71:e13002. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13002>

## **12.5. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Stralsund, den

---

Anke Voß

## **12.6. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Chenot und der gesamten Abteilung Allgemeinmedizin für die Unterstützung. Ich danke allen Co-Autoren für ihre freundliche Zusammenarbeit.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Frau Dr. med. Friederike G. Weckmann für ihre besondere Betreuung und Mitarbeit bei dieser Arbeit.

Ich danke meinem Mann und meinen Kindern für ihre Unterstützung und Rücksichtnahme.